

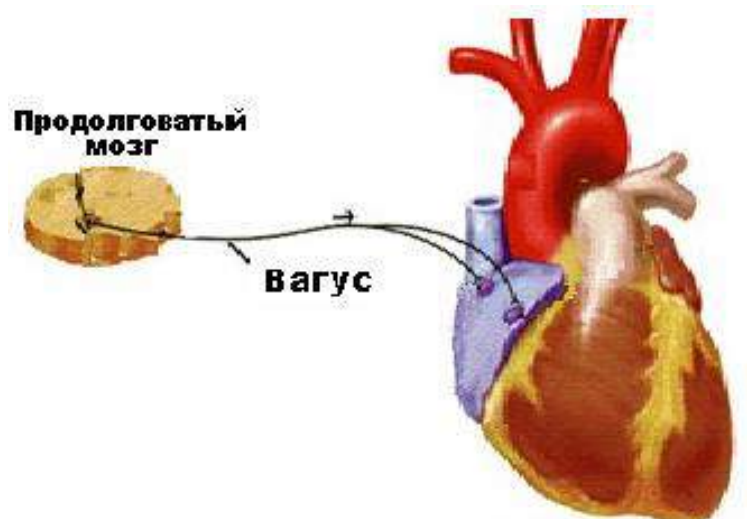
Ф.Г.Ситдиков, А.Р.Гиззатуллин, Н.И.Зиятдинова

## ВАГУСНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ СЕРДЦА



Вильгельм Эдуард Вебер  
(24.10.1804-23.06.1891)

Эрнст Генрих Вебер  
(24.06.1795-26.01.1878)



Казань 2016

*Печатается по решению Ученого совета  
Института фундаментальной медицины и биологии  
ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет"*

**Ситдиков Ф.Г., Гиззатуллин А.Р., Зиятдинова Н.И.** «Вагусная регуляция развивающегося сердца» / Ф.Г.Ситдиков, А.Р.Гиззатуллин, Н.И.Зиятдинова – Казань: ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", 2016. – 234 с.

Монография посвящена актуальной проблеме – роли вагуса в регуляции сердечной деятельности в онтогенезе. При различных методических подходах установлены сроки становления тонических и эпизодических влияний, эффектов стимуляции правого и левого вагуса на сердце растущих животных, гетерохронное становление инотропных и хронотропных влияний на сердце крыс и собак, наиболее часто используемых в научных лабораториях.

Результаты исследования могут быть полезны специалистам по возрастной физиологии, физиологии сердца, аспирантам и студентам биологического профиля.

**Научный редактор - Т.Л.Зефирова**, доктор медицинских наук, профессор

**Рецензенты:** **Т.А. Аникина**, доктор биологических наук, профессор;  
**Э.И. Аухадеев**, доктор медицинских наук, профессор.

© ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", 2016  
© Ситдиков Ф.Г., Гиззатуллин А.Р., Зиятдинова Н.И.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
<b>Предисловие</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1. Нервная регуляция сердца .....	11
1.1.1. Влияние блуждающих нервов на сердечную деятельность .....	14
1.1.2. Симпатическая регуляция сердца .....	20
1.2. Становление симпатических и парасимпатических влияний на сердечную деятельность в онтогенезе .....	27
1.3. Чувствительность сердца на адренергические и холинергические влияния .....	31
1.4. Динамика показателей деятельности сердца в постнатальном онтогенезе .....	33
1.4.1. Изменение ударного объема крови и минутного объема кровообращения в постнатальном онтогенезе .....	33
1.4.2. Изменение частоты сердечных сокращений в постнатальном онтогенезе .....	35
1.5. Влияние фармакологической десимпатизации на сердечную деятельность .....	37
1.6. Влияние блокады аксонального транспорта в нервных проводниках обеспечивающих регуляцию работы сердца .....	43
<b>ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	51
2.1. Объект исследований .....	51
2.2. Организация и методика экспериментов .....	53
2.2.1. Методика регистрации электрокардиограммы и анализ кардиоинтервалов .....	57
2.2.2. Методика регистрации дифференцированной реограммы и определение ударного объема крови .....	59
2.3. Методика фармакологической десимпатизации животных .....	61
2.4. Определение чувствительности и реакции сердца .....	62

2.5. Статистическая обработка результатов исследования .....	62
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	63
<b>ГЛАВА 3. Чувствительность сердца на стимуляцию блуждающих нервов в онтогенезе</b> .....	63
3.1. Тонус вагуса у собак .....	63
3.2. Динамика ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения крыс на разных этапах постнатального онтогенеза .....	70
3.3. Чувствительность сердца крыс на стимуляцию блуждающих нервов в разные этапы постнатального онтогенеза .....	71
3.4. Влияние стимуляции интактных блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе .....	75
3.4.1. Динамика ударного объема крови и частоты сердечных сокращений крыс при стимуляции правого блуждающего нерва .....	75
3.4.2. Эффект стимуляции правого вагуса у 20 недельных крыс .....	80
3.4.3. Эффект стимуляции правого вагуса у 3 недельных крысят .....	81
3.4.4. Эффект стимуляции правого вагуса у 1 недельных крысят .....	81
3.4.5. Влияние введения атропина на сердечную деятельность новорожденных крысят .....	82
3.4.6. Влияние стимуляции левого блуждающего нерва на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе .....	86
3.4.7. Влияние одномоментной стимуляции обоих блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе .....	89
3.5. Изменение показателей сердечной деятельности крыс различного возраста при двусторонней перерезке блуждающих нервов .....	93
3.6. Чувствительность сердца растущих крыс на стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов .....	96
3.7. Изменение ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения при введении обзидана на фоне двусторонней ваготомии крыс в постнатальном онтогенезе .....	100
3.8. Чувствительность сердца крыс различного возраста на пороговую стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов на фоне блокады $\beta$ -адренорецепторов .....	104

## **ГЛАВА 4.**

<b>Влияние десимпатизации на чувствительность сердца крыс при стимуляции блуждающих нервов в постнатальном онтогенезе .....</b>	<b>108</b>
4.1. Сравнительный анализ возрастной динамики ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения у десимпатизированных и контрольных крыс .....	108
4.2. Влияние одномоментной двусторонней ваготомии на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе ..	111
4.3. Чувствительность сердца десимпатизированных крыс на стимуляцию блуждающих нервов в разные этапы постнатального онтогенеза ...	115
4.4. Влияние стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе .....	118
4.4.1. Влияние стимуляции правого блуждающего нерва на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе ...	118
4.4.2. Влияние стимуляции левого блуждающего нерва на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе ..	122
4.4.3. Влияние одномоментной стимуляции обоих блуждающих нервов на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе .....	126
4.5. Чувствительность сердца растущих крыс экспериментальной группы на двустороннюю стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов .....	129
4.6. Изменение ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения при введении обзидана на фоне двусторонней ваготомии десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе .....	133
4.7. Чувствительность сердца десимпатизированных крыс различного возраста на пороговую стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов на фоне блокады $\beta$ -адренорецепторов .....	137
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>142</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>160</b>

## Список используемых сокращений

БН – блуждающий нерв

УОК - ударный объем крови

ЧСС - частота сердечных сокращений

МОК - минутный объем кровообращения

мл – миллилитр

уд/мин – ударов в минуту

мл/мин – миллилитров в минуту

АМо - амплитуда моды кардиоинтервалов

$\Delta X$  - вариационный размах

нед. - неделя

мин – минуты

с – секунда

табл. – таблица

рис. – рисунок

ЭКГ- электрокардиограмма

n – количество животных

КА – катехоламины

НА – норадреналин

АХ – ацетилхолин

В – вольт

*Посвящается памяти профессора  
Османа Джамалетдиновича  
Курмаева*

## **Предисловие**

*«Мы видим далеко потому, что стоим на плечах своих учителей»*

*И.Ньютон*

Изучению нервной регуляции сердца посвящено огромное количество исследований (И.А.Аршавский, 1936, 1967; М.Г.Удельнов, 1961, 1975; О.Д.Курмаев, 1966; В.Д.Розанова, 1968; Э.И.Аухадеев, 1969; Г.А.Антонова, 1969; Э.Ф.Адольф, 1971; Е.М.Крохина, 1973; Ф.Г.Ситдилов, 1974, 1982; Б.С.Кулаев, 1981; Р.А.Абзалов, 1985, 1998; Р.Р.Нигматуллина, 1991; Т.А.Аникина, 1991; В.Н.Швалев и др., 1992; Т.Л.Зефилов, 1999; Н.И.Зиятдинова, 2015; Standen, 1977; N. Yamaguchi et al., 1977; M.N.Levy, 1984; A.U.Ferrari, 1993; D.F.Davila et al., 1995; R.B.Robinson, 1996; К.Н. Ryu et al., 1997 и др.).

По мнению некоторых авторов изменения деятельности сердца с возрастом связаны с усилением парасимпатических и ослаблением симпатических влияний (И.А.Аршавский, 1967; Э.Ф.Адольф, 1971; Е.М.Крохина, 1973). Согласно исследованиям других ученых в фило- и онтогенезе парасимпатические влияния на сердце устанавливаются раньше симпатических (Б.С.Кулаев, 1981; В.Н.Швалев и др., 1992; E.Mackenzie, N.B.Standen, 1980; L.S. Sun et al., 1988). Большое значение в регуляции сердца имеет внутрисердечная нервная система (М.Г.Удельнов, 1961; А.Д.Ноздрачев, 1983; Г.И.Косицкий, 1984). Предполагается также, что возрастные особенности деятельности сердца связаны с изменением реактивности рецепторных структур сердца (L.S. Sun et al., 1994; V.Kuznetsov et al., 1995; S.F. Steinberg et al., 1996). Известно, что симпатические

и парасимпатические нервы в онтогенезе раньше начинают осуществлять регуляцию частоты сердцебиений, а позднее – сократительные свойства миокарда (Ф.Г.Ситдилов, 1969, 1974; Р.Р.Нигматуллина, 1991).

Противоречивые результаты имеются и со стимуляцией блуждающих нервов. Стимуляция может вызвать как учащение, так и урежение работы сердца (Н.А.Соколова, М.Г.Удельнов, 1978; В.М.Смирнов, 1991; В.М.Покровский и др., 1998). Установлена функциональная асимметрия блуждающих нервов на показатели УОК и ЧСС (Ю.В.Новак, 1941; Ф.Г.Ситдилов, 1974; Т.Л.Зефилов, М.С.Самигуллина, 1988; Р.Р.Миннахметов, 1999; M.N.Levy, 1989). Показано, что правый блуждающий нерв оказывает преимущественное влияние на синоатриальный узел, а левый – на атриовентрикулярный узел (В.А.Павлов, 1960; Н.Сперелакис, 1990; G.W.Kreutzberger, 1969; P.L.Page et al., 1995).

Значительный интерес представляют исследования с выключением или нарушением одного из компонентов вегетативной нервной системы, симпатической или парасимпатической. Выключение центральных парасимпатических нервных влияний на сердце достигается перерезкой блуждающих нервов, а выключение симпатических влияний хирургическим путем получить гораздо сложнее и оно не достигает желаемого результата (Е.М.Крохина, 1973; I.D.Boyd, 1957; A.R.Wakade, 1979). Однако, исключить симпатические влияния на сердечную деятельность можно при использовании фармакологической десимпатизации животных (М.М.Борисов и соавт., 1975, 1976, 1977; И.М. Родионов и др., 1988; O.Eranko, L.Eranko, 1971; G.Burnstock et al., 1971; E.M.Johnson, F.O'Brien, 1976).

В изучении механизмов регуляции деятельности сердца большое значение имеет исследование чувствительности рабочего органа к экстракардиальным нервным влияниям, гормонам и нейромедиаторам. Установлено, что по состоянию адреночувствительности и адренореактивности сердца можно судить о степени экстракардиальных нервных влияний на сердечную деятель-



ность и можно предположить наличие определенных сроков функционального созревания его рецепторных структур. Известно, что чувствительность и реактивность сердца к катехоламинам с возрастом повышается (Л.А.Александрова, Ф.Г.Ситдилов, 1982; Р.А.Абзалов, 1987). Некоторые авторы возрастные изменения чувствительности сердца объясняют увеличением скорости захвата катехоламинов (M.S.Kreider et al., 1984) и снижением плотности функционирующих адренорецепторов в миокарде крыс с возрастом (A.Noguchi, et al., 1981). Имеются данные о повышении чувствительности адрено- и холинорецепторов сердца в постнатальном онтогенезе (В.Д.Розанова, 1968; В.В.Безруков, 1969; В.В.Фролькис, 1970, Э.Ф.Адольф, 1971; С.К.Кульчицкий, 1973, 1980).

На кафедре анатомии, физиологии и охраны здоровья человека Татарского государственного гуманитарно-педагогического университета (теперь в составе Казанского федерального университета) с 60-х годов прошлого столетия сложилась научная школа по возрастной физиологии сердца. Кафедра была организована в 1950 году и первым заведующим был профессор Осман Джамалетдинович Курмаев.

Электрическая стимуляция вагуса имеет более 150-летнюю историю (A.Volkmann, 1838; E.Weber, 1846). Именно в исследованиях с блуждающим нервом на сердце было открыто тормозящее влияние нервной системы (вторая часть нервных процессов) на рабочие органы (периферическое торможение). Подобные исследования проводились и О.Д.Курмаевым при экспериментальной гипофункции поджелудочной железы и надпочечников. Блуждающий нерв представляет большой интерес и тем, что у зародыша человека 7,5-11 мм длины, и у зародышей крысы, кошки и др. к сердцу подрастают афферентные волокна вагуса, обеспечивая весьма эффективную сигнализацию от сердца к центральной нервной системе (И.И.Новиков, 1975). Афферентные волокна врастают в сердце позже, раньше проявляются при стимуляции влияния на частоту сердечных сокращений симпатических нервов.

За 65 лет в нашей научной школе достигнуты значительные успехи в исследованиях становления и механизмов регуляции деятельности сердца в онтогенезе с использованием богатого набора методик с ваготомией и симпатэктомией, стимуляцией экстракардиальных нервов, определением количественного содержания катехоламинов, ацетилхолина и холинэстераз, молекулярно-клеточных механизмов регуляции.

В данной книге приводятся экспериментальный материал с электрической стимуляцией вагуса собак разного возраста, крыс с однедельного возраста у интактных животных и после десимпатизации, представляющий интерес и как справочный материал.

*Доктор биологических наук, профессор  
заслуженный деятель науки РФ*

*Ф.Г.Ситдиков.*

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Нервная регуляция сердца

Регуляция деятельности сердца в связи с изменяющимися потребностями организма осуществляются интракардиальными, экстракардиальными и гуморальными механизмами. К внутрисердечным регуляторным механизмам относятся внутриклеточные механизмы регуляции, регуляция межклеточных взаимодействий и внутрисердечные периферические рефлекторные механизмы (Косицкий Г.И., Червова И.А., 1968; Кулаев Б.С., 1972; Ситдилов Ф.Г., 1974; Мойбенко А.А., 1980; Зефилов Т.Л., 1999).

Внутрисердечные нервные сплетения формируются за счет афферентных симпатических и парасимпатических элементов. Синапсы адренергических нервных терминалей с дендритами холинергических нейронов были выявлены во внутрисердечных ганглиях кролика, кошки и крысы (Швалев В.Н. и др., 1992).

Вторая группа представляет собой внесердечные механизмы, куда входят экстракардиальные нервные и гуморальные факторы регуляции сердечной деятельности (Удельнов М.Г., 1975; Швалев В.Н. с соавт., 1992).

Экстракардиальные нервные влияния осуществляются парасимпатическими и симпатическими нервами, исследованию которых посвящено огромное количество работ (Павлов И.П., 1883; Аршавский И.А., 1936, 1967, 1970, 1982; Кулаев Б.С., 1957, 1972; Удельнов М.Г., 1961, 1975; Крохина Е.М., Плечкова Е.К., 1963; Курмаев О.Д., 1966; Адольф Э.Ф., 1971; Крохина Е.М., 1973; Ситдилов Ф.Г., 1974, 1981, 1984, 1987, 1991; Косицкий Г.И., 1975, Лебедев В.Г., 1975; Лебеденский А.В., 1963; Фролькис В.В., 1975, 1980; Кассиль Г.Н., 1983; Росин Я.А., 1965, 1984; Абзалов Р.А., 1985, 1987; Чинкин А.С., 1988; Смирнов В.М., 1984, 1990, 1991, 1995; Самигуллина М.С., 1991; Гильмутдинова Р.И., 1991; Аникина Т.А., 1990; Гайнуллин А.А., 1995; Святова Н.В., 1997; Зефилов Т.Л., 1999; Миннахметов Р.Р., 1999; Билалова Г.А., 2000). Основными методами исследования роли иннервации сердца является

изучение эффектов раздражения и перерезки сердечных нервов, использованием фармакологических агентов, оказывающих стимулирующее или блокирующее действие на различные рецепторы.

Постганглионарные симпатические и парасимпатические нервные окончания в сердце часто располагаются близко друг к другу, что является анатомической структурой для сложных взаимодействий между двумя отделами вегетативной нервной системы (Duchene-Marullaz P., et al., 1966; Levy M.N. et al., 1971; Higgins C.B. et al., 1973; Loffelholz K., 1981; Watanabe A.M. et al., 1982).

О взаимоотношениях симпатических и парасимпатических нервов сердца имеется несколько точек зрения: антагонизм, синергизм, взаимокompенсация и акцентированный антагонизм. При отдельной электрической стимуляции этих нервов можно получить противоположные результаты, что можно отнести к лабораторному феномену.

Известный специалист по физиологии сердца М.Г.Удельнов писал, что «вопрос о том, при каких условиях и как организуется регуляторное взаимодействие между парасимпатическими и симпатическими влияниями является одним из наиболее важных проблемных вопросов нервной регуляции сердца».

Установлено множество различных видов симпато-парасимпатических взаимодействий и в том числе в форме акцентированного антагонизма, согласно которого «ингибирующий эффект парасимпатической деятельности выражен тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности» (Levy M.N., 1971).

Акцентированный антагонизм обусловлен взаимодействием как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне. Пресинаптический механизм состоит в ингибировании высвобождения НА из окончаний постганглионарных симпатических волокон под действием АХ. Постсинаптический механизм опосредован взаимодействиями на уровне самих эффекторных клеток, и по-видимому, обусловлен циклическими нуклеотидами цАМФ и гАМФ.

Академик А.А.Ухтомский, объясняя происхождение феномена «ускользания» сердца (vagus-escape), отметил, что «невозможность длительной оста-

новки сердца с вагуса не в «утомлении» концевых аппарата, а в компенсационном выравнивании вагусного эффекта симпатическим. И, вместе с тем, дело не в «антагонистическом», а именно в компенсационном значении симпатикуса». Подобное толкование взаимоотношений данных нервов раньше было высказано А.А.Ухтомским, однако в 30-е годы прошлого столетия труды наших физиологов не были известны зарубежным исследователям.

В наших опытах на собаках при длительной (до 3-х часов) стимуляции усиливающего нерва И.П.Павлова сохранялся положительный инотропный эффект. Это есть еще одно подтверждение того, причина «ускользания» не просто утомление нервных проводников, а взаимоотношения симпатических и парасимпатических механизмов регуляции. В дальнейшем в экспериментах на собаках получены новые данные при стимуляции блуждающего (БН) и симпатического нервов в разных сочетаниях их взаимоотношения. Было доказано, что повышение активности симпатических нервов ускоряет «ускользание» сердца и компенсаторное влияние БН при длительной стимуляции симпатического нерва выравнивает симпатический эффект, при этом в крови обнаружено повышенное содержание ацетилхолина, как гуморальный фактор компенсации симпатического эффекта.

Дополнительным подтверждением компенсаторного влияния БН на симпатический эффект является и то, что при барбитуровом наркозе период адаптации более длителен, чем при гексеналовом. Как известно, барбитураты сильнее угнетают возбудимость БН и этот эффект носит периферический характер.

Основными методами исследования роли сердечных нервов является изучение эффектов раздражения и перерезки сердечных нервов, использование фармакологических агентов, оказывающих стимулирующее или блокирующее действие на различные рецепторы.

Эти данные были получены на взрослых животных, а становление взаимоотношений холинергических и адренергических влияний на сердце в

онтогенезе не исследовано, что явилось целью данной работы. Была поставлена также задача выявления десимпатизации на эффект стимуляции БН.

### **1.1.1. Влияние блуждающих нервов на сердечную деятельность**

Согласно классическим положениям физиологии, блуждающие нервы оказывают на сердце тормозящее действие, что впервые было установлено братьями **Эдуард и Эрнст Вебер** (1845).

Тормозное влияние блуждающего нерва к настоящему времени изучено в достаточной степени (Конради Г.П., 1980; Фролькис В.В., 1980; Косицкий Г.И., 1985; Покровский В.М., 1987, 1988; Шейх-Заде Ю.Р. и др., 1987; Гайнуллин А.А., Зефилов Т.Л., 1994).

Парасимпатические нервные влияния на сердце осуществляются только за счет волокон, проходящих в составе блуждающих нервов. Парасимпатические преганглионарные нейроны, участвующие в эфферентной иннервации сердца, являются аксонами нейронов, ядра которых лежат в продолговатом мозге (Гуревич М.И., Шаповал Л.Н., 1963; Крохина Е.М., 1973; Mitchell C.A., 1956; Schwaber J., Schneiderman N., 1974; Mc Allen R.M., Spyer K.M., 1975). Последующими исследованиями на крысах удалось выяснить, что тела эфферентных нейронов, чьи отростки проходят в составе блуждающего нерва, локализованы, главным образом, в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (Thompson M.E. et al., 1987; Plecha P.M. et al., 1988). Кроме того установлены видовые электрофизиологические особенности нейронов этого ядра у крыс (Sah P., Mc Lachlen E.M., 1993).

Известно, что эфферентные нейроны блуждающего нерва в продолговатом мозге образуют полисинаптические связи с афферентными чувствительными волокнами аортального и синусного нервов с ядром одиночного тракта, а также с нейронами ядер гипоталамуса (Calaresu F.R., Thomas M., 1975; Michelini L.C., 1994; Hochstenbach S.I., Ciriello I., 1994). Также установлена связь преганглионарных парасимпатических нейронов с корой головного мозга и спинным моз-

гом (Мусящикова С.С., Черниговский В.Н., 1973; Henry J.L., Calaresu F.R., 1974; Wiersma A. et al., 1993).

Нервные сплетения, иннервирующие сердце, формируются в основном за счет нейронов шейного ганглия отдела симпатического ствола и парасимпатических волокон шейного и грудного отделов блуждающих нервов. Следует отметить наличие симпатических волокон в составе блуждающих нервов крыс (Смирнов В.М., 1991; Белоусов Р.В., 1994). Известно, что блуждающий нерв содержит весьма значительное количество чувствительных нервных волокон (Agostini E. et al., 1957).

Блуждающий нерв у крыс выходит из черепа через рваное отверстие и, спускаясь позади шиловидного отростка, входит в состав сосудисто-нервного пучка шеи. Преганглионарные волокна вагуса оканчиваются на нейронах интрамуральных ганглиев, что впервые установлено на лягушках В.В.Николаевым (1894) и подтверждено на млекопитающих В.И.Лаврентьевым (1944). Аксоны постганглионарных нейронов парасимпатического пути идут к узлам проводящей системы сердца, мышцам предсердий, а желудочки иннервируются в меньшей степени. Кроме того, БН обеспечивают иннервацию кровеносных и лимфатических сосудов (Швалев В.Н. и др., 1992; Crick S.J. et al., 1994; Page P.L. et al., 1995).

Блуждающие нервы имеют большое количество длинных преганглионарных волокон и значительно меньше – коротких постганглионарных, которые осуществляют большую концентрацию, дифференциальность и ограниченность связи периферического органа с центральной нервной системой (Швалев В.Н. с соавт., 1992).

В литературе имеются данные об асимметрии влияния блуждающих нервов на сердце. Считается, что правый вагус преимущественно действует на синоартериальный узел, вызывая замедление или остановку сердечных сокращений, а левый – на атриовентрикулярный узел, определяя проведение возбуждения в другие отделы сердца (Аршавский И.А., 1948; Сигал А.М., 1958; Пав-

лов В.А., 1960; Амиров Л.Г., 1966; Rothberger C.J., 1910; Kreutzberger G.W., 1969; Pamela Celler B.G. et al., 1984; Page P.L. et al., 1995).

По мнению некоторых исследователей парасимпатическая иннервация желудочков выражена слабо и оказывает свое влияние косвенно за счет торможения симпатических эффектов (Шмидт Р., Тевс Г., 1996). При этом показано, что блуждающий нерв, влияя на состояние вставочных дисков, может регулировать силу сокращений миокарда, включая в функцию различное количество мышечных клеток (Хлопков А.М., 1948). Также предполагается, что функция вставочных дисков регулируется и внутрисердечной нервной системой (Косицкий Г.И., Червова И.А., 1968; Червова И.А., 1976).

Раздражение продолговатого мозга или периферического отрезка блуждающего нерва ведет к урежению сердцебиений. Выраженность отрицательного хронотропного влияния блуждающего нерва зависит от силы и частоты его стимуляции. При определенной частоте стимуляции вагуса можно наблюдать и учащение ритма сердца, что получило название "парадоксального" эффекта. К настоящему времени выявлено два вида ускорительных феноменов: один из них возникает при стимуляции блуждающего нерва одиночными импульсами или пачками импульсов в определенной фазе каждого сердечного цикла, а также в условиях навязывания ритма сердцу при определенной частоте раздражающих залпов (Шейх-Заде Ю.Р. и др., 1980; Покровский В.М. и др., 1986; Покровский В.М., 1988; Копылова Г.Н. и др., 1990; Levy M.N. et al., 1969; Wallick Den W. et al., 1981; Yang Tianen et al., 1986); другой наблюдается при непрерывном раздражении блуждающего нерва (Удельнов М.Г., 1961, 1975; Косицкий Г.И., Червова И.А., 1968; Косицкий Г.И., 1975, 1980, 1983, 1984; Смирнов В.М. и др., 1975, 1977, 1978, 1979; Смирнов В.М. 1976, 1979, 1983, 1984; Удельнов М.Г. и др., 1977).

Необходимо отметить, что рядом исследователей была обнаружена зависимость эффекта раздражения блуждающего нерва от вида животных (Удельнов М.Г., 1961; Смирнов В.М. и др., 1975, 1977, 1978; Смирнов В.М., 1979, 1983, 1984, 1989; Фролькис В.В., 1980; Яшина Л.П. и др., 1982; McWilliam



P.N., Wolley D.C., 1987). Механизмы вагусного ускорения у различных видов животных могут быть различны. У крыс, например, ускорительный эффект является результатом возбуждения постганглионарных симпатических нервных волокон, идущих к сердцу в составе блуждающего нерва, а у мышей - следствием возбуждения преганглионарных парасимпатических волокон, синаптически связанных с внутрисердечными адренергическими нейронами (Смирнов В.М. и др., 1977, 1979). В многочисленных экспериментах ряда авторов на черепахах, голубях и кроликах в условиях раздражения чисто парасимпатического нерва ускорительный эффект не наблюдался (Смирнов В.М., 1983, 1984, 1989; Smirnov V.M., 1980; Ford T.W., Mc William P.N., 1986; Ford T.W. et al., 1987). По-видимому, вагусное ускорение сердцебиений имеется только у тех животных, у которых выражен тонус блуждающего нерва, например у крыс, кошек, собак, голубей (Смирнов В.М., 1984, 1989, 1990; Faber J.E., Brody M.J., 1983; Gelsema A.J. et al., 1983; Machado Benedito H. et al., 1983; Samonina G.E., Nakumaki M.O.K., 1983; Klossek Hartmut, et al., 1988).

Согласно сложившемуся представлению, блуждающий нерв имеет тормозной тонус, так как наблюдается учащение сердцебиений после его перерезки. Учащение сердцебиений после ваготомии известно достаточно давно (Цион И.Ф., 1873; Duchene-Marrulaz P., 1973). В работах В.Ю.Новак (1941), Ф.Г.Ситдикова (1974) и др. показано, что у собак правый блуждающий нерв более возбудим. Перерезка правого вагуса у крыс приводит к более выраженным изменениям большинства параметров variability сердечного ритма (Самигуллина М.С., 1991; Зефилов Т.Л., 1999; Миннахметов Р.Р., 1999).

Выключение парасимпатических влияний на сердце осуществляется не только перерезкой блуждающих нервов, но и возможно охлаждением, кокаинизацией, а также введением атропина, являющегося неспецифическим блокатором холинергической передачи нервных импульсов. Известно, что введение атропина собакам приводит к резкому увеличению частоты сердечных сокращений (Павлов И.П., 1951; Stone H., Bishop V., 1968; Duchene-Marrulaz P., 1973). Следует отметить, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов по данным ряда ав-

торов не оказывает существенного влияния на эффект действия атропина (Moore R.M., Cannon W.B., 1930; Samaan A., 1935; Donald D. et al., 1967; Goldstone B.M., Windame C.H., 1967). Однако, некоторые исследователи показали влияние удаления симпатических ганглиев и блокады  $\beta$ -адренорецепторов сердца кошек и собак на эффект ваготомии (Тахтарева И.И., 1971; Никольская М.Г. и др., 1975; Moore R.M., Cannon W.B., 1930).

На основании многочисленных исследований все же сделано предположение об отсутствии участия симпатических волокон в механизмах ваготомической тахикардии (Smirnov V.M., 1993). Многие исследователи пришли к заключению о том, что в естественных условиях по блуждающим нервам к сердцу постоянно идут нервные импульсы, подтормаживающие деятельность сердца (Тахтарева И.И., 1971; Аухадеев Э.И., Курмаев О.Д., 1971; Конради Г.П., 1980; Косицкий Г.И., 1984; Смирнов В.М., 1989, 1995). Другими словами, нейроны вагуса постоянно находятся в состоянии некоторого возбуждения, называемого тонусом, устранение которого в результате перерезки блуждающих нервов и служит причиной учащения сердцебиений.

Известно, что тонус центра блуждающих нервов неодинаково выражен у разных животных и варьирует в широких пределах даже у одного и того же вида, а у некоторых животных совсем отсутствует (Martin P., 1977). По данным А.И.Смирнова (1928), А.И.Смирнова и В.Ф.Широкого (1929), у кошек тонус вагуса носит периодический характер, но рефлексорное замедление частоты сердечных сокращений у них выражено даже сильнее. Показано, что у кроликов и мелких животных (мышей, морских свинок и крыс) тонус блуждающих нервов выражен слабо (Смирнов А.И., 1967).

Согласно исследованиям Аршавского И.А. (1967), Розановой В.Д. (1968), Праздникова В.П. (1971) у крыс в онтогенезе отсутствует тоническое влияние блуждающего нерва на хронотропную функцию сердца. Следует также отметить работы М.Г.Удельнова и его учеников, которые считали, что у крыс тонус блуждающих нервов не выражен (Удельнов М.Г., 1975; Калишевская Т.Н., Никольская М.Г., 1974; Никольская М.Г., Самонина Г.Е., 1975; Соколова Н.А. и

др., 1976; Соколова Н.А., Удельнов М.Г., 1978). По их мнению, причиной ваготомической тахикардии является не выключение тормозного тонуса блуждающих нервов, а возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, которое развивается вследствие нарушения чувствительной иннервации сердца при перерезке афферентных проводников в составе вагуса. В то же время, Александровой Л.А. (1982) показано существование постоянного тонуса блуждающих нервов у взрослых крыс и отмечается его становление в возрасте 3,5-4 месяцев.

В последнее время стали накапливаться факты, свидетельствующие о том, что блуждающие нервы не только тормозят, но при определенных условиях и стимулируют сердечную деятельность. Еще в начале XX века русские ученые получили учащение и усиление сокращений сердца лягушки при слабых и редких раздражениях вагуса (Введенский Н.Е., 1913). Одни исследователи полагают, что ускорение сердечной деятельности является результатом возбуждения симпатических волокон, которые имеются в составе блуждающего нерва (Смирнов А.И., 1967; Armour T.A., 1975). Другие авторы считают, что парадоксальный эффект вагуса обусловлен выделением катехоловых аминов МИФ – клетками сердца при воздействии на них ацетилхолина (Алипов Н.Н., 1985, Burke G.H., Calaresu F.R., 1972).

Имеется концепция о двузначном механизме влияния блуждающего нерва на сердце, согласно которой, блуждающий нерв с помощью одних и тех же холинергических нервных волокон оказывает на сердце как тормозное, так и стимулирующее влияние (Удельнов М.Г., 1961, 1975). Также показано положительное инотропное влияние ацетилхолина на сократимость миокарда человека и крысы (Nadler E. et al., 1993). Часть ученых считает, что ускоряющий эффект стимуляции вагуса на сердце связано с количеством одновременно возбуждающихся нейронов (Удельнов М.Г., 1961, 1975; Косицкий Г.И., Червова И.А., 1968; Смирнов В.М., 1976, 1979, 1983, 1984). Некоторые исследователи считают, что ритм сердца определяется частотой залповой активности в эфферентных волокнах блуждающего нерва (Покровский В.М. и др., 1986; Осадчий О.Е.,

1998; Levy M.N. et al, 1969; Mokrane A. et al., 1995). Согласно этим данным урежение ЧСС наблюдается при непрерывном раздражении вагуса, а учащение при стимуляции блуждающего нерва одиночными импульсами или пачками импульсов, в определенной фазе каждого сердечного цикла. В пользу этой гипотезы другие авторы приводят результаты опытов, в которых обнаружено, что малые дозы ацетилхолина вызывают ускорение, а более высокие – торможение сердечного ритма (Cobb I.L., Santer R.M., 1973). Согласно исследованиям последних лет выявлено, что регуляция деятельности сердца крысы осуществляется за счет взаимного модулирующего влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы друг на друга. При этом парасимпатические постганглионары интегрируют на себе многочисленные интра- и экстракардиальные влияния и выполняют роль эфферентных нейронов внутрисердечных рефлекторных дуг, регулируя спонтанную активность пейсмекера сердца (Зефилов Т.Л., 1999).

Таким образом, мнения различных исследователей о природе ваготомического учащения и усиления деятельности сердца разнообразны и даже иногда весьма противоречивы. Однако все же многие исследователи (Тахтарева И.И., 1964, 1971; Аухадеев Э.И., 1969; Аухадеев Э.И., Курмаев О.Д, 1971; Конради Г.П., 1980; Александрова Л.А., 1982; Косицкий Г.И., 1984; Смирнов В.М., 1989, 1995; Friocourt P., 1979) склонны считать, что в состоянии покоя у здорового организма преобладают тонические влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. По мнению М.Г.Удельнова и сотр. (1961), эфферентные парасимпатические влияния через интракардиальную нервную систему могут регулировать силу и частоту сокращений сердца как положительно, так и отрицательно.

### **1.1.2. Симпатическая регуляция сердца**

Стимулирующее значение симпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности было установлено впервые А.Н. Орловским (1857). Позже Бецольд (1863) в опытах на кроликах наблюдал увеличение частоты

сердцебиения после раздражения шейной части спинного мозга. Этот эффект он считал результатом раздражения симпатических нервных волокон, проходящих через продолговатый мозг и шейную часть спинного мозга к сердцу.

Характер действия симпатических нервов на деятельность сердца было впервые изучено братьями Цион (1866). Проведенные ими эксперименты положили начало систематическому изучению влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечную деятельность. Ускорение сердцебиений братья Цион вызывали раздражением ветвей подключичной петли, которые получили затем название ускорителей. Аналогичный эффект наблюдался при раздражении не только указанных нервов, но и симпатических нервных узлов, участвующих в иннервации сердца.

Энгельман (1900) установил, что симпатические нервы оказывают положительное влияние на – ино -, хроно -, батмо -, дромотропную функции сердца. Были высказаны предположения, что должны быть и специфические волокна для регуляции всех этих функций. И.П. Павлов допускал наличие только двух типов нервных волокон: одни волокна влияют на силу сокращения сердца, а другие на частоту сокращения сердца.

Влияние усиливающего нерва на трофику сердечной мышцы подтверждалось во многих исследованиях (Подкопаев Н.А., 1936; Райскина М.Е., Самойлов З.Т., 1956; Уразаева З.В., 1957; Хватова В.П., 1971). Нормальная регуляция функций организма за счет адаптационно-трофического влияния симпатической нервной системы изучалась и в работах В.А.Говырина (1967). Многие исследователи указывают на регулируемую функцию симпатического отдела вегетативной нервной системы и на ранних этапах постнатального онтогенеза (Еланцев А.Б., 1968; Мусаханова Н.Я., 1969; Крохина Е.М., 1973; Бэрнсток Дж., Коста М., 1979; Ситдилов Ф.Г., Савин В.Ф., 1987; Tucker D.C., 1985).

Электрофизиологические исследования идущих к сердцу симпатических нервных волокон выявили наличие в них тонической активности (Bronk D. et al., 1936; Polosa C., 1968; Wurster J., 1977). При этом частота импульсации снижалась при вдохе. При исследовании как преганглионарных, так и постгангли-

онарных симпатических волокон от нейронов звездчатого ганглия электрическая активность соответствовала частоте сердцебиений.

Тоническое влияние центров симпатических нервов на сердце изучалось во многих работах (Bronk D. et al., 1936; Chapman K. et al., 1948; Duchene-Marrulaz P. et al., 1960, 1964, 1968). После удаления звездчатых узлов уменьшалась спонтанная и максимально производимая частота сокращения желудочков. Однако не все исследователи наблюдали замедление частоты сердечных сокращений после удаления звездчатого ганглия или перерезки симпатических нервов. Ряд авторов указывает, что даже полное выключение преганглионарных сердечных симпатических волокон мало отражается на частоте сердцебиений, если животное находится в состоянии функционального покоя (Федоров Б.М., Лаврентьева Н.Б. и др., 1962; Moore R.M., Cannon W.B., 1930; Brouha L. et al., 1939). Некоторые исследователи, проводя аналогичные эксперименты наблюдали наоборот, небольшое учащение сердцебиения (Чернух А.М. и др., 1974; Brouha L. et al., 1939; Duchene-Marrulaz P.; 1973, Samaan A., 1935; Vassale M., 1977). Блокада  $\beta$  - адренорецепторов в экспериментах на собаках и человеке или не влияла на сердечный ритм или незначительно снижала частоту сокращений сердца (Федоров Б.М. и др., 1962; Lepeschkin E., 1957; Ekblom B. et al., 1973). Другими исследователями было установлено весьма существенное урежение частоты сердцебиения при введении  $\beta$  - адреноблокаторов собакам (Urthaler F. et al., 1973). Существует ряд работ, где показано тоническое влияние симпатической иннервации сердца на длительность рефрактерной фазы миокарда желудочков и проводимость предсердно-желудочковом узле проводящей системы сердца (Rogers M.C. et al., 1973).

Показано, что кроме положительного хронотропного эффекта симпатические нервы обладают и положительным дромотропным действием (Arnould P. et al., 1964). Правые и левые симпатические нервы не равнозначны по влиянию на деятельность сердца: правый, в большей степени увеличивает частоту сердечных сокращений, а стимуляция левого звездчатого ганглия или левого сим-

патического нерва изменяет длительность предсердно-желудочкового интервала (Randall W.C. et al., 1957, 1963, 1964; Wallace A., Sarnoff S., 1964).

Важным механизмом изменения сократительной способности сердца при симпато-адреналовых влияниях является увеличение синхронизации сокращений отдельных миокардиальных волокон, увеличение скорости проведения возбуждения в предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках, более быстрое развитие деполяризации, укорочение рефрактерного периода (Brooks C. et al., 1955; Hoffman B.F., Cranefield P.F., 1962). При раздражении звездчатого узла происходит резкое увеличение скорости изменения давления в обоих желудочках во время систолы и диастолы. Таким образом, положительное инотропное действие симпатических нервов на сердце является не только результатом увеличения силы сокращения каждого волокна, но и следствием большей синхронизации их деятельности.

Преганглионарные симпатические волокна, участвующие в иннервации сердца, расположены в боковых рогах серого вещества спинного мозга на уровне I-VI сегментов грудного отдела (Скок В.И., 1970; Mitchell C.A., 1956). Их отростки оканчиваются на нейронах шейных и верхнего грудного ганглиев пограничного симпатического ствола. Показано, что наибольшее количество ветвей к сердцу отдает нижний симпатический ганглий (Райскина М.Е., 1962). Симпатические нервы имеют короткие преганглионарные и длинные постганглионарные волокна. Физиологическая сущность удаленного от органа перерыва состоит в том, что короткие преганглионарные и длинные постганглионарные волокна симпатического нерва обеспечивают обширное распространение центрального и периферического влияний (Швалев В.Н. с соавт., 1992).

У животных выявлены видовые различия симпатической иннервации сердца, которые изучены И.Догелем и его сотрудниками (Догель И., 1895). Для симпатического отдела вегетативной нервной системы характерно то, что средний и нижний шейные ганглии сливаются в один, от которого отходят ветви к спинному мозгу и плечевому сплетению. От верхушки ганглия к сердцу отходит ветвь, содержащая постганглионарные симпатические волокна, которые за-

канчиваются в области предсердий, направляясь в дальнейшем к межпредсердной перерегородке и желудочкам. Согласно мнению ряда авторов, симпатические постганглионары контактируют со всеми, без исключения, рабочими элементами сердца, в то время как парасимпатическая иннервация желудочков достаточно бедная (Говырин В.А., 1967; Крохина Е.М., 1973; Стропус Р.А., 1982; Smith D.C., 1970; Harris A.J., 1974). Дополнительным источником симпатической иннервации сердца являются, возможно и адренергические нейроны внутрисердечных ганглиев (Плечкова Е.К., 1948; Крохина Е.М., Плечкова Е.К., 1963; Крохина Е.М., 1973).

Применение различных методов исследования показало, что к 35-45 дням постнатальной жизни крысят адренергическая иннервация приобретает дефинитивные черты и характеризуется значительной концентрацией катехоламинов в нервных волокнах, наибольшее количество которых выявляется в структурах проводящей системы сердца (Заярная Л.П., 1972; Новиков И.И., 1978). Некоторыми авторами установлено наличие выраженных симпатических влияний на ЧСС у крысят уже в первые недели жизни после рождения (Савин В.Ф., 1984, 1988; Нигматуллина Р.Р., 1991; Tucker D.C., 1985). По мнению других исследователей симпатические влияния на ЧСС наблюдаются даже у плодов крыс (Адольф Э.Ф., 1971; Сюткина Е.В., 1985).

Известно, что разные подтипы и типы рецепторов совместно регулируют симпатическую активность в сердце (Yamaguchi N. et al., 1977). В настоящее время является доказанным наличие в сердце  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$  – адренорецепторов.

Адренергические рецепторы разделяются на пре- и постсинаптические в зависимости от того, на какой из мембран симпатического синуса они располагаются. Пресинаптические  $\alpha_2$  и  $\beta_2$ -адренорецепторы выполняют регуляторные функции, контролируя высвобождение НА в синаптическую щель. При стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов высвобождение НА уменьшается, а при стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов, наоборот, увеличивается. Возбуждение пресинаптических  $\beta$ -адренорецепторов приводит к увеличению количества высвобождаемого ме-



диатора по принципу положительной обратной связи (Langer S.Z., 1977; Dahlof C., 1981). Блокада пресинаптических  $\beta$ -адренорецепторов приводит к обратному явлению (Wienstock M., 1976). Доказано присутствие в пресинаптических участках и  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Постсинаптические адренергические рецепторы ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) расположены на мембранах клеток-мишеней и выполняют эффекторные функции. Норадреналин, высвобождающийся из окончаний постганглионарных симпатических нервов, стимулирует  $\beta_1$  и  $\alpha_1$ -адренорецепторы. Циркулирующий в крови адреналин стимулирует главным образом  $\beta$ -адренорецепторы, причем  $\beta_1$ -рецепторы в большей степени, чем  $\beta_2$ -рецепторы, кроме того, адреналин стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1994). С помощью радиолигандного метода исследования установлено, что подтипы адренорецепторов ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ) находятся не только в одном и том же органе (Brodde O.E., et al., 1982), но и в клетках одного типа (Homburger V. et al., 1981).

Катехоламины, взаимодействуя с  $\beta$ -рецепторами миокарда, вызывают активацию гуанилнуклеотид-связывающего протеина (Gs), который стимулирует фермент аденилатциклазу. Этот фермент переводит аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ вызывает активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая катализирует фосфорилирование белков. Реакции фосфорилирования приводят к возрастанию входящего медленного кальциевого тока и к увеличению вследствие этого продолжительности фазы «плато» потенциала действия кардиомиоцита. В результате сократимость миокарда повышается.

Поскольку накопление цАМФ вызывает увеличение входящего кальциевого тока, вследствие этого повышается и скорость спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусного узла и учащается частота сердечных сокращений. При этом уменьшается продолжительность диастолы.

Таким образом, возбуждение  $\beta$ -адренорецепторов сердца приводит к росту частоты сокращений, сократимости миокарда, значительному увеличению потребления им кислорода и уменьшению продолжительности диастолы.

В настоящее время исследуются и механизмы регуляции активности и плотности подтипов  $\beta$ -адренорецепторов в разных отделах сердца (Russell F.D. et al., 1994; Wang L.F. et al., 1995; Dangel V. et al., 1996; Hakim K. et al., 1997). Число  $\beta$ -рецепторов изменяется в зависимости от интенсивности их стимуляции. Плотность  $\beta$ -рецепторов увеличивается при низком уровне и уменьшается при высоком уровне стимуляции. Такие изменения плотности рецепторов делают их либо гипочувствительными, либо гиперчувствительными к катехоламинам. Чем выше уровень активности симпатической нервной системы (выше концентрация катехоламинов в области рецепторов), тем сильнее выражено уменьшение плотности  $\beta$ -рецепторов. Препараты, уменьшающие стимуляцию  $\beta$ -рецепторов, а также блокаторы  $\beta$ -рецепторов вызывают увеличение плотности этих рецепторов. А с другой стороны, хроническая фармакологическая стимуляция  $\beta$ -адренергических рецепторов приводит к уменьшению плотности рецепторов. Плотность  $\beta$ -рецепторов в сердце связана также с состоянием щитовидной железы. Число  $\beta_2$ -адренорецепторов немного 17-25% (Golf S., Hanson V., 1986; Kammereit A. et al., 1975) и локализованы они преимущественно в области синусного узла (Brown J.E. et al., 1986).

Экстракардиальные нервы оказывают воздействие на силу (инотропное влияние), частоту (хронотропное влияние), проводимость (дромотропное влияние) и возбудимость сердечной мышцы (батмотропное влияние). Влияние экстракардиальных нервов, в свою очередь, находится под воздействием вышерасположенных центров, контролируется и регулируется корой головного мозга.

## **1.2. Становление симпатических и парасимпатических влияний на сердечную деятельность в онтогенезе**

Исследованиям механизмов экстракардиальной регуляции сердца в процессе роста и развития организма посвящены многочисленные работы И.А.Аршавского и сотр., Э.Ф.Адольфа, Б.С.Кулаева и сотр., Ф.Г.Ситдикова и сотр., Р.А.Абзалова и сотр. и других. Однако, до настоящего времени нет единого мнения о становлении экстракардиальных нервных влияний на деятельность сердца в онтогенезе.

Согласно мнению Б.С.Кулаева и сотр. (1981) парасимпатическая нервная система возникает и начинает функционировать раньше, чем симпатическая. Ранняя готовность к функционированию периферического аппарата вагуса показана в работах И.А.Аршавского (1936). Дальнейшие исследования выявили, что на разных этапах развития имеется расхождение между готовностью центральных и периферических механизмов регуляции деятельности сердца (Аршавский И.А., 1967). Функциональное созревание периферического нервного аппарата миокарда заканчивается в эмбриональном периоде до возникновения центральных симпатических и парасимпатических влияний. По данным Сюткиной Е.В. (1985), отрицательное хронотропное влияние блуждающих нервов проявляется еще до рождения и введение атропина увеличивает ЧСС у плодов крыс на 12,4%.

Известно, что уже в эмбриональном периоде развития в кардиомиоцитах крыс были выявлены несколько подтипов мускариновых холинорецепторов (Sun L.S. et al., 1996). Стимуляция блуждающего нерва матери вызывает снижение сердечного ритма у плодов морских свинок, кошек, кроликов, собак (Гинецинский А.Г. и др., 1937; Аршавский И.А., 1967 и др.). Урежение частоты сердечных сокращений наступает в результате перехода ацетилхолина в плод через плаценту. Следует обратить внимание на то, что сердечные эффекты при стимуляции блуждающего нерва у новорожденных крыс слабо выражены и быстро ослабляются. Ацетилхолин реализует влияние блуждающего нерва, участвуя в механизме синусного автоматизма. Согласно исследованиям других авторов участие ацетилхолина в запуске и поддержании ритмической активно-

сти миокарда возникает еще на донервных этапах развития сердца (Коштойаңц Х.С., 1938; Швалев В.Н. и др., 1992). Способность отвечать изменением ритма сердечных сокращений при раздражении блуждающего нерва появляется позже, чем реакция на ацетилхолин. Следовательно, сердце начинает реагировать на нейромедиаторы значительно раньше установления влияний со стороны центральных механизмов регуляции его деятельности. Видно, что в раннем онтогенезе наблюдается определенная последовательность в формировании отдельных звеньев нейрогуморальных влияний на деятельность сердца (Ажипа Я.И., 1990). Также показаны особенности развития в постнатальном периоде крыс нескольких подтипов никотиновых холинорецепторов, обеспечивающих восприятие ацетилхолина в парасимпатических ганглиях сердца (Zoli M. et al., 1995). Показано, что парасимпатический контроль над ЧСС устанавливается после 11-12 дней жизни крысят (Slavikowa I., Tucek S., 1982; Tucker D.C., Johnson A.K., 1984). Известно, что в регуляции УОК и МОК холинергические влияния впервые достоверно выражены в 14-ти дневном возрасте (Нигматуллина Р.Р. с соавт., 1988; Нигматуллина Р.Р., 1991).

В то же время встречаются данные и об отсутствии реакции на атропин в раннем постнатальном периоде жизни крыс (Адо́льф Э.Ф., 1971). Повышение холинергических влияний на ЧСС в течение первых двух недель жизни крысят установлено и в других работах (Савин В.Ф., 1988). Это согласуется с морфологическими исследованиями внутрисердечных ганглиев, которые свидетельствуют о развитии внутрисердечных парасимпатических нейронов в первые недели постнатального развития (Швалев В.Н. и др., 1992; Slavikowa I., Tucek S., 1982). Согласно исследованиям, у неполовозрелых крысят с 21 по 70 день жизни наблюдается повышение холинергических влияний на частоту сердцебиений (Абзалов Р.А., 1985; Нигматуллина Р.Р., 1991), что сопровождается снижением чувствительности и повышением реактивности хронотропных функций сердца к экзогенному ацетилхолину (Александрова Л.А., 1982; Абзалов Р.А., 1987; Савин В.Ф., 1988; Гильмутдинова Р.И., 1991; Ситди́ков Ф.Г. и др., 1998).

По мнению Р.А.Абзалова (1987) тоническое влияние блуждающих нервов на УОК крысят с возрастом увеличивается, однако это противоречит

утверждениям о том, что выключение активности парасимпатических нервов не влияет на величину систолического объема крови (Гайтон А. 1969). Полного созревания холинергическая иннервация сердца крыс в постнатальном периоде развития достигает к 2-2,5 месяцам, когда устанавливаются постоянные тонические влияния блуждающих нервов (Крохина Е.М., 1973).

Согласно исследованиям других авторов, на ранних этапах онтогенеза, симпатические влияния являются наиболее важными факторами, регулирующими хронотропную функцию сердца (Еланцев А.Б., 1968; Крохина Е.М., 1973; Мусаханова М.Я., 1969; Бэрнсток Д.Ж. и др., 1979; Tucker D.C., 1985). Известно, что регулирующее влияние симпатических нервов на хронотропию сердца проявляется раньше парасимпатических (Аршавский И.А., 1936; Еникеева С.И., 1971; Розанова В.Д., 1968). Однако, это не согласуется с данными Б.С.Кулаева и Л.И.Анциферовой (1981), Р.Р.Нигматуллиной и Р.А.Абзалова (1991). Их исследования свидетельствуют об обратном, то есть парасимпатические влияния в онтогенезе млекопитающих проявляются раньше симпатических. В то же время показано, что симпатические влияния на частоту сердечбиений проявляются уже у плодов крыс (Адольф Э.Ф., 1971; Сюткина Е.В., 1985). Ряд авторов отмечает наличие выраженных симпатических влияний на ЧСС в первые недели развития крысят (Савин В.Ф., 1988; Tucker D.C., 1984 и др.). Установленным фактом является отсутствие полноценной системы симпатической иннервации сердца не только у плодов крыс, но и крысят первого месяца постэмбрионального развития (Крохина Е.М., 1973; Новиков И.И., 1990). По их мнению, уровня, характерного для взрослых животных, гистоархитектоника симпатического компонента иннервации миокарда у крысят достигает в 3-4-недельном возрасте. Показано, что количество синапсов в синаптических ганглиях новорожденных крысят приблизительно в двадцать раз меньше числа синапсов у зрелых крыс (Сосунов А.А., 1988; Швалев В.Н. и др., 1992).

Многими исследователями высокий уровень адренергических влияний на ЧСС крысят отмечается в возрасте от 3-4-недель до 1,5-2-месяцев (Абзалов Р.А., 1985; Савин В.Ф., 1988; Самигуллина М.С. и др., 1990; Adolf E.F., 1965, 1967). Этими авторами показано, что с возрастом происходит снижение симпа-

тических влияний на ЧСС, что сопровождается увеличением чувствительности (Александрова Л.А., 1982; Абзалов Р.А., 1987) и реактивности частоты сердцебиений к экзогенным катехоламинам (Абзалов Р.А., 1987).

Имеются данные о гетерохронности становления экстракардиальных влияний на хроно- и инотропную функции сердца. Согласно исследованиям симпатические и парасимпатические нервные влияния в онтогенезе раньше начинают осуществлять регуляцию ЧСС, а позднее - сократительных свойств миокарда (Ситдииков Ф.Г., 1974, 1981, 1987; Нигматуллина Р.Р., 1991).

Как видно из литературных данных до сих пор сохраняются разногласия о первичности становления симпатических и парасимпатических влияний в регуляции сердца. По данным одних исследователей, из двух отделов вегетативной нервной системы, иннервирующих сердце, раньше начинает функционировать симпатическая нервная система и позднее - парасимпатическая. По мнению других авторов, в онтогенезе млекопитающих парасимпатические нервные влияния на сердце возникают раньше симпатических.

Исходя из вышеприведенных весьма противоречивых результатов в отношении становления механизмов регуляции деятельности сердца в онтогенезе можно отметить, что гуморальные влияния экзогенных медиаторов на функциональные показатели сердца крыс отмечаются уже в середине эмбрионального развития. Экстракардиальные же регуляторные влияния начинают проявляться в конце внутриутробного развития и сохраняются в течение всей постнатальной жизни. Поэтому, для уточнения особенностей проявления симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на деятельность сердца и первичности их влияния на силу или частоту сердечных сокращений крыс в постнатальном онтогенезе необходимы дальнейшие исследования в этой области.

### **1.3. Чувствительность сердца на холинергические и адренергические влияния**

Для изучения механизмов регуляции хронотропной и инотропной функции сердца в постнатальном онтогенезе большое значение имеет исследование чувствительности рабочего органа к экстракардиальным нервным влияниям, гормонам и нейромедиаторам.

Чувствительность – способность живых организмов реагировать на различного рода раздражители, исходящие из внешней и внутренней среды, с целью формирования адаптивных реакций. Основу чувствительности составляет активность рецепторов. Однако, не все, что воздействует на рецепторы, воспринимается или ощущается, т.е. не всякое раздражение, сопровождающееся возникновением импульсной активности в рецепторах, ощущается.

Рассматривая работу разных отделов сердца и их чувствительность к медиаторам можно считать, что наибольшей чувствительностью к адреналину и ацетилхолину обладают предсердия, имеющие наиболее развитый аппарат экстракардиальной иннервации. В работах В.А.Шидловского (1966) показано, что на ранних стадиях онтогенеза (до вставания в сердце экстракардиальных нервов) все отделы сердца нечувствительны к ацетилхолину и малочувствительны к адреналину.

У животных (кошка, крыса), где в желудочках адренергическая иннервация развита меньше, чувствительность к экзогенному адреналину больше по сравнению с сердцем морских свинок и кроликов, желудочки которых имеют более развитую адренергическую иннервацию (Стропус Р.А. и др., 1979).

Состояние адреночувствительности сердца отражает степень адренергических экстракардиальных влияний: чем больше экстракардиальные влияния на сердце, тем меньше чувствительность и наоборот. В лаборатории В.В.Фролькиса (1975) было показано, что к старости снижается синтез и обратный захват норадреналина симпатическими нервными окончаниями, которое ведет к ослаблению нервных влияний на сердце и усилению гуморального звена регуляции – увеличению чувствительности сердца к катехоламинам. По ре-

зультатам Л.А.Александровой (1982) чувствительность сердца к АХ с возрастом снижается. Согласно исследованиям Р.И.Гильмутдиновой (1991) введении АХ в концентрации  $1 \times 10^{-6}$ М у взрослых 100-дневных крыс вызывает более выраженную реакцию ЧСС, чем у растущих крыс, а при концентрации  $1 \times 10^{-5}$ М наибольшая реакция отмечается в 42-х дневном возрасте, с дальнейшим снижением реакции к 100-дневному возрасту. Савин В.Ф. (1988) показывает снижение холиночувствительности от 4-х к 8-ми недельному возрасту с дальнейшим увеличением в ходе развития к 14-недельному возрасту. Однако, чувствительность АХ к старости (36-недель) резко снижается. В период полового созревания усиливается секреция гормонов щитовидной железы, половых желез (Држевецкая И.А., 1987), что видимо сказывается на активности как центральных, так и периферических отделов симпато-адреналовой системы.

Между адреночувствительностью сердца и активностью экстракардиальных симпатических влияний наблюдается обратная зависимость. Некоторые авторы объясняют изменение чувствительности сердца с возрастом увеличением скорости захвата катехоламинов (Kreider M.S. et al., 1984) и снижением плотности функционирующих адренорецепторов в миокарде крыс с момента рождения до взрослого состояния (Noguchi A., et al., 1981).

По предположению Burn J.H., Rand M. (1958) чувствительность органа к НА находится в обратной зависимости от его концентрации в этом органе. Экспериментальное снижение содержания НА в органе закономерно сопровождается повышением его чувствительности к КА, но прямой зависимости нет (Trendelenburg U., 1963). Некоторые авторы (Бердышева Л.В., Путинцева Т.Г., 1979) считают, что адреночувствительность органов зависит от концентрации медиатора, постоянно присутствующего вблизи адренорецепторов, т.е. от фонового уровня.

У неполовозрелых крысят с 21 по 70 день жизни наблюдается повышение холинергических влияний на частоту сердцебиений (Абзалов Р.А., 1985; Нигматуллина Р.Р., 1991). Это сопровождается снижением чувствительности и повышением реактивности хронотропных функций сердца к экзогенному аце-



тилхолину (Александрова Л.А., 1982; Абзалов Р.А., 1987; Савин В.Ф., 1988; Гильмутдинова Р.И., 1991; Ситдилов Ф.Г. и др., 1998).

Показано, что все формы десимпатизации приводят к увеличению чувствительности к катехоламинам (Савин В.Ф., 1988; Zaimis E. et al., 1965; Brus R et al., 1970; Nielsen G.D., 1977; Extrom I., Elmen M., 1983). Также десимпатизация вызывает увеличение чувствительности к ацетилхолину у 4-х и 8-ми недельных крыс, некоторым снижением к 10-ти – 12-недельному возрасту, чем у контрольных крыс. Следует отметить, в 14-недельном возрасте у интактных и десимпатизированных животных реакция на АХ одинаковая, но к 20-недельному возрасту отмечается некоторое увеличение чувствительности у десимпатизированных животных (Савин В.Ф., 1988). Поэтому, на наш взгляд, исследование чувствительности интактных и десимпатизированных животных на стимуляцию блуждающих нервов в постнатальном онтогенезе представляет интерес.

#### **1.4. Динамика показателей деятельности сердца в постнатальном онтогенезе**

##### **1.4.1. Изменение ударного объема крови и минутного объема кровообращения в постнатальном онтогенезе**

Исследованию особенностей становления УОК в развивающемся организме крысят посвящены работы Ковалева Г.Ф. и сотр. (1985), Абзалова Р.А. (1987), Нигматуллиной Р.Р. (1988, 1991), Гильмутдиновой Р.И. (1991), Вахитова И.Х. (1993) и др. Абзаловым Р.А. (1987) установлено, что у 3-недельных крысят величина УОК невелика и составляет всего 0,041-0,05 мл. В ходе роста и развития крыс к 70 дневному возрасту показатели УОК возрастают в 6 раз и составляют 0,227 мл. Восьминедельные крысы относятся к животным пубертатного возраста и в данном периоде отмечается значительное увеличение УОК с по-

следующей его стабилизацией к 12 и 16-20 нед. возрасту (Ковалев Г.В., Грачева С.В., Никитин С.А. и др., 1985).

Изучение показателей УОК в более детальной возрастной классификации крысят (Р.Р.Нигматуллина, Р.А.Абзалов, 1991) позволяет значительно уточнить закономерности его становления в процессе индивидуального развития животных. В возрастном этапе от рождения до 100 дней величина УОК возрастает с 0,012 мл до 0,255 мл (в 20 раз). Следует отметить, что наиболее выраженный среднесуточный прирост УОК у крысят наблюдается в возрастном диапазоне от 30 до 42 дней. В дальнейшем темпы среднесуточного прироста показателей УОК снижаются (Нигматуллина Р.Р., 1995).

Интегральным показателем деятельности сердца является минутный объем кровообращения. Как известно, МОК определяется двумя параметрами: частотой сердечных сокращений и величиной ударного объема крови. В процессе роста и развития организма эти два показателя деятельности сердца изменяются в противоположном направлении: частота сердцебиений уменьшается, а величина ударного объема крови, наоборот, увеличивается (Р.А.Абзалов, 1987). Однако, есть данные и об уменьшении сердечного выброса в постнатальном онтогенезе (Teitel D., et al, 1982).

Изучению становления МОК в растущем организме крыс посвящены исследования Абзалова Р.А. (1984, 1985, 1987), Бадаквы А.М. (1986), Нигматуллиной Р.Р. (1991), Гильмутдиновой Р.И. (1991), Вахитова И.Х. (1993), Зиятдиновой А.И. (1994), Васенкова Н.В. (1995) и др. Согласно экспериментальным данным Абзалова Р.А. (1987) МОК 3-нед. крысят составляет 20,4 мл/мин, а к 10-нед. возрасту увеличивается в 5,4 раза и достигает 110,2 мл/мин. По данным других авторов МОК с 4-нед. крысят составляет 34,5 мл/мин, а к 12 нед. увеличивается до 64,4 мл/мин (Ковалев Г.В., Грачева С.В., Никитин С.А. и др., 1985). В дальнейшем у крыс 12, 16-24 нед. возраста происходит стабилизация показателей сердечного выброса, вероятно, за счет функциональной зрелости организма (Ковалев Г.Ф. и др., 1985). По данным Нигматуллиной Р.Р., Ситдикова Ф.Г., Абзалова Р.А. (1988) значение МОК новорожденных крысят невысок и

равняется 3,39 мл/мин, а к 100-дневному возрасту увеличивается в 31 раз и достигает величины 105,2 мл/мин.

Таким образом, имеются расхождения показателей сердечного выброса приведенного разными авторами, что вероятно, связано с использованием различных методов исследования и с применением разных наркотических препаратов. На наш взгляд данная проблема требует дальнейшего более детального исследования, особенно с появлением современных программ для обработки гемодинамических показателей.

#### **1.4.2. Изменение частоты сердечных сокращений крыс в постнатальном онтогенезе**

В литературных данных не существует единого мнения относительно изменения частоты сердечных сокращений в онтогенезе крыс (И.А.Аршавский, 1967; К.Б.Свечкин с соавт., 1967; И.М.Тригулов, 1970; В.Я.Русин с соавт., 1980; Р.А. Абзалов, 1987; Р.Р.Нигматуллина и др., 1988; В.Ф.Савин, 1988; Т.Л.Зефиоров, 1999).

Известно, что ЧСС у плодов и новорожденных крыс является низкой и находится в пределах 240-315 уд/мин (Эрматова Д.У., 1965; Аршавский И.А., 1967; Адольф Э.Ф., 1971; Савин В.Ф., 1988; Нигматуллина Р.Р., 1991). Затем, уже на первой неделе постнатального развития наблюдается увеличение ЧСС и к пятому дню составляет 370-380 уд/мин (Адольф Э.Ф., 1971). Однако, в литературных источниках также указываются и более низкие значения ЧСС для животных этого возраста в пределах 315-320 уд/мин (Нигматуллина Р.Р., 1991).

Согласно исследованиям других авторов к концу первой недели постнатального развития ЧСС составляет 300-390 уд/мин (Адольф Э.Ф., 1971; Антонова Г.А., 1972). К возрасту 2-х недель наблюдается увеличение ЧСС до 370-430 уд/мин (Адольф Э.Ф., 1971; Антонова Г.А., 1972; Нигматуллина Р.Р., 1991).

К периоду, когда у крыс происходит прозревание и повышение двигательной активности, т.е. в 20-дневном возрасте, наблюдается дальнейшее увеличение ЧСС. По данным разных авторов ЧСС в этом возрасте составляет 380-460

уд/мин (Адольф Э.Ф., 1971; Савин В.Ф., 1988; Нигматуллина Р.Р., 1991, Гильмутдинова Р.И., 1991, Вахитов И.Х., 1993 и др.).

По мнению большинства авторов в ходе постнатального развития крыс к 30-дневному возрасту наблюдаются максимальные величины ЧСС, значения которых составляют 413-569 уд/мин. По данным Л.А.Александровой (1982), ЧСС у крыс после рождения увеличивается и достигает максимума к 1-1,5 месяцам развития (в пределах 488-500 уд/мин), затем к 3-4 месячному возрасту несколько снижается и сохраняется приблизительно на этом уровне до 8-13 месяцев. Результаты, полученные Р.А.Абзаловым (1987) показывают, что у крыс к 10-недельному возрасту, по сравнению с 3-х недельными, происходит снижение частоты сердечного ритма. Согласно исследованиям В.Ф.Савина (1988) у крыс в онтогенезе наблюдается повышение ЧСС в течение семи недель развития после рождения. Однако, по мнению большинства авторов, максимальное значение частоты сердцебиений у крыс регистрируется именно в 4-х недельном возрасте (Эрматова Д.У., 1965; Адольф Э.Ф., 1971; Антонова Г.А., 1972; Нигматуллина Р.Р. с соавт., 1988; Самигуллина М.С., 1991; Гильмутдинова Р.И., 1991; Святова Н.В., 1997; Зефилов Т.Л., 1999; Миннахметов Р.Р., 1999).

В процессе дальнейшего роста крысят к 70-дневному возрасту ЧСС снижается до 420-380 уд/мин (Абзалов Р.А., 1984; Савин В.Ф., 1988; Гильмутдинова Р.И., 1991). Далее в 3,5-4-месячном возрасте крыс ЧСС снижается до показателей взрослых животных и в дальнейшем существенно не изменяется (Александрова Л.А., 1982; Ситдилов Ф.Г., Савин В.Ф., 1984; Нигматуллина Р.Р. с соавт., 1988; Гильмутдинова Р.И., 1991).

Таким образом, становлению показателей ЧСС и формированию механизмов их регуляции в онтогенезе посвящено большое количество исследований, что свидетельствует о значимости данной проблемы (Аршавский И.А., 1967, 1982; Розанова В.Д., 1968; Адольф Э.Ф., 1971; Александрова Л.А., 1982; Ситдилов Ф.Г., 1974; Кулаев Б.С., 1981; Абзалов Р.А., 1987; Зефилов Т.Л., 1999). Вместе с тем большой разброс исходных показателей ЧСС, вероятно, можно объяснить тем, что одни авторы проводили исследования на наркотизированных

крысах, а другие же не использовали наркотические средства. Известно, что некоторые виды наркоза оказывают различное воздействие на деятельность сердечно-сосудистой системы (Смирнов В.М., 1995).

Вероятно, в регуляции хронотропной функции сердца крыс кроме экстракардиальных нервных влияний в онтогенезе формируются и участвуют и иные механизмы (возможно внутрисердечные), взаимодействие которых и определяет максимальное значение ЧСС в 4-недельном возрасте с последующим её снижением у 6-20-недельных животных.

### **1.5. Влияние фармакологической десимпатизации на сердечную деятельность**

К классу веществ, способных вызывать деструкцию симпатических окончаний и нейронов, относятся 6-гидроксидофамин, гуанетидин, резерпин и т.д. (Зефирова Л.Н., Рахманкулова Г.М., 1975; Родионов И.М. и др., 1988). Относительно химической десимпатизации опубликовано большое количество работ (Thoenen H., 1972; Thoenen H., Tranzer I.P., 1973; Kostrzewa R.M., Jacobowitz D.M., 1974; Johnson E.M., Manning P.T., 1984). В 1959 г. появилось сообщение Максвелла и других (Maxwell R.A., et al., 1959) о фармакологических свойствах гуанетидина. Первое сообщение о значительных деструктивных изменениях в симпатических ганглиях взрослых животных после введения гуанетидина сделали Бэрнсток и соавторы (Burnstock G., et al., 1971). Вводя крысам гуанетидин внутрибрюшинно (ежедневно в течение 6 недель в дозах 25-30 мг/ кг массы), они обнаружили уменьшение на 98 % числа нейронов в верхнем шейном ганглии этих животных по сравнению с контрольными крысами. Такую же степень десимпатизации другая группа авторов достигла после применения гуанетидина в более высокой дозе (40 мг/кг массы), но за менее продолжительный период - в течение 5 недель (Johnson E.M., O'Brien F., 1976). Уменьшение срока введения гуанетидина до 4 недель приводит к менее выраженной десимпатизации. При этом в верхнем шейном ганглии крыс остается 50 % интактных нейронов (Nielsen G.D., 1977). По сведениям Нильсона (Nielsen G.D., 1977), полную де-

симпатизацию не удастся достичь даже после 13-недельного ежедневного введения гуанетидина взрослым крысам в дозе 40 мг/кг массы. В этих условиях в верхнем шейном ганглии сохраняется примерно 5 % неповрежденных клеток.

Дегенеративные изменения в нервных клетках у новорожденных животных после введения гуанетидина обнаружили О. Эранко и Л. Эранко (Eranko O., Eranko L., 1971). Они установили, что ежедневное введение гуанетидина новорожденным крысам начиная с 1 -го дня рождения в дозе 20 мг/кг массы на протяжении 14 суток приводит к уменьшению числа нейронов симпатических ганглиев на 90 % от контрольного уровня. По другим данным при аналогичных условиях применения гуанетидина наблюдалась гибель более 70 % нейронов симпатического ганглия (Борисов М.М. и др., 1975, 1976, 1977), по данным Клайна (Klein R.M., 1979) в симпатических ганглиях оставалось 14 % интактных нервных клеток. Другие же авторы (Singh I.I., et al., 1981) в результате 8-кратной инъекции гуанетидина новорожденным крысам в дозе 20 мг/кг массы обнаружили уменьшение числа нейронов в симпатических ганглиях на 74 %. Вместе с тем, анализ литературных данных и сопоставление их с результатами собственных исследований привело М.М. Борисова и соавт. (1977) и А.А. Мухаммедова (1982) к выводу о значительном расхождении результатов химической десимпатизации и невозможности получения животных, абсолютно лишенных симпатических нейронов. Установлено, что гуанетидин, будучи введенным в организм взрослым животным, уменьшает содержание норадреналина (НА) в периферических органах и не действует на центральную нервную систему (Cass R., et al., 1960).

Гуанетидин при введении взрослым животным накапливается в органах, обильно иннервированных симпатической нервной системой, например в сердце и бурой жировой ткани (Tomlinson D.R., Mayor D., 1973; Johnson J.E., Manning P.T., 1984; Vik I., et al., 1984; Hiroshi H., et al., 1985), а также в симпатических ганглиях (Juul P., Sand O., 1971).

Введение низких доз гуанетидина (5-10 мг/кг массы) взрослым животным даже в течение 13 недель не вызывает морфологических изменений в ад-

ренергических нейронах (Nielsen G.D., 1977; Evans B.K., Burnstock G., 1979), а приводит лишь к временному снижению содержания норадреналина в периферических органах (Gannon B.I., et al., 1971; Gerkens I.F., 1974). Только применение высоких доз гуанетидина (20-100 мг/кг массы) в течение 2-6 недель и более вызывает дегенеративные изменения в симпатических ганглиях (Jensen-Holm J., Juul P., 1971; Heath I.W. et al., 1973; Hyem Ch., Grube D., 1975; Collier B. et al., 1984). Парасимпатические нейроны, пуринэргические и чувствительные нейроны в результате длительного применения гуанетидина не повреждаются (Heath I.W., Burnstock G., 1977; Johnson J.E., Manning P.T., 1984). Необходимо подчеркнуть, что хотя гуанетидин и накапливается в высоких концентрациях в клетках надпочечников, однако дегенеративных изменений в них при этом не наблюдается (Johnson E.M., O'Brien F., 1976; Johnson J.E., Manning P.T., 1984). Содержание ацетилхолина в периферических органах и активность холинацетилтрансферазы в верхнем шейном ганглии при этом не меняются (Князева Л.А. и др., 1982; Consolo S. et al., 1972; Collier B. et al., 1984).

Химическая десимпатизация гуанетидином задерживает развитие массы надпочечников. После десимпатизации резко возрастает выделение катехоламинов надпочечниками (Абзалов Р.А., 1984, 1986; Абзалов Р.А., Ситдилов Ф.Г., 1986).

Действие гуанетидина, по данным Джонсона и соавторов, эффективно только по отношению к крысам: введение препарата новорожденным кошкам (37,5 мг/кг массы в течение 6 недель), кроликам (100 мг/кг массы в течение 6 недель), хомякам (50 мг/кг массы в течение 3 недель) и мышам не вызывает гибели симпатических клеток. Между тем гуанетидин в симпатических нейронах вышеперечисленных животных аккумулируется так же, как и у крыс, вызывает набухание митохондрий, вакуолизацию нейронов (Johnson J.E., Manning P.T., 1984).

Нарушения нервного аппарата органа приводят не только к изменениям нервной регуляции сердечной деятельности, но и изменяют нервно-трофические влияния на миокард и кровеносные сосуды. После хирургической

десимпатизации гистохимическими методами в сердце обнаружены изменения активности некоторых ферментов и увеличение содержания нуклеиновых кислот. Эти изменения особенно отчетливо выражены в стенке коронарных сосудов. Полагают, что нарушение кровеносного русла - основное проявление десимпатизации сердца (Волкова О.В., 1978).

У десимпатизированных животных отмечается выраженное снижение активности ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов. Активность тирозингидроксилазы и дофамин -  $\beta$  - гидроксилазы в верхнем шейном ганглии не могла быть определена в течение 36-71 суток после прекращения введения гуанетидина (Duglas I.R. et al., 1975; Johnson E.M., O'Brien F., 1976;). По данным ряда авторов, после применения гуанетидина морфологических изменений головного и спинного мозга не наблюдается, содержание норадреналина (НА) в тканях головного и спинного мозга не ниже нормального уровня (Johnson E.M., O'Brien F., 1976; Levin B.E. et al., 1984), а в мозжечке даже увеличивается (на 18%). Однако другие исследователи отмечают уменьшение содержания норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в мозгу на 7-30-е сутки после введения гуанетидина (Liuzzi A. et al., 1974; Nomura I. et al., 1975).

По данным Абзалова Р.А. с сотрудниками (1986) химическая десимпатизация гуанетидином в течение 21 дня, начиная с первого дня жизни крысят, существенных изменений в содержании адреналина (А) в сердце не вызывала. Однако к 10-ти недельному возрасту у десимпатизированных крыс наблюдается некоторое отставание в приросте содержания А в миокарде. У химически десимпатизированных крысят как 3-х, так и 10-ти недельного возраста не удалось обнаружить НА в сердце. Эти же авторы при десимпатизации гуанетидином отмечали снижение концентрации НА в крови в 2,9 раза. В то же время концентрация А в крови увеличивается почти в 2 раза. Суммарная концентрация катехоловых аминов (КА) в крови 3-10-ти недельных десимпатизированных крысят значительно ниже, чем у интактных животных этого возраста (Абзалов Р.А., 1984, 1986).



Содержание катехоламинов в надпочечниках после длительной инъекции гуанетидина увеличивается (Бердышева Л.В. и др., 1981; Johnson E.M., O'Brien F., 1976; Blaschke E., Uvnas B., 1979; Levin B.E. et al., 1984). Согласно исследованиям Манухина Б.Н. и сотрудников (1980), содержание катехоламинов в надпочечниках десимпатизированных крыс существенно не изменяется, а по данным Абзалова Р.А. с сотрудниками (1986) наблюдается некоторое снижение содержания катехоламинов.

Адреналин, циркулирующий в крови, вырабатывается клетками мозгового слоя надпочечников (Euler I., Hillarp N., 1956; Манухин Б.Н., 1968), так как он в окончаниях симпатических нейронов млекопитающих он не синтезируется. У десимпатизированных животных содержание катехоламинов в крови значительно выше, чем в контроле (Carpi A., Oliverio A., 1964; Brody M.I., 1966). Из этого следует, что наблюдаемое увеличение адреналина в крови у десимпатизированных животных зависит от изменения режима его синтеза в надпочечниках и, очевидно, носит компенсаторный характер. В надпочечнике увеличивается активность тирозин-гидроксилазы - фермента, лимитирующего скорость синтеза катехоламинов, и фенил-этаноламин- N-метилтрансферазы (Mueller R.A. et al., 1969; Thoenen H. et al., 1969).

Механизм действия гуанетидина, в результате которого вызывается деструкция в симпатических нейронах, не установлен. Предполагается, что вещество, активно поглощаясь адренергическими нейронами, оказывает на них прямое цитотоксическое действие (Gannon B.I. et al., 1971; Heath I.W. et al., 1972; Woosley R.L., Niels A.S., 1976).

При введении гуанетидина повышается ионная проницаемость мембран адренергических нейронов, в результате чего происходит стойкая деполяризация. Некоторые исследователи считают, что это обстоятельство является одним из факторов, способствующих разрушению нейронов симпатической системы (Hosotani T., Misu I., 1976).

После разрушения симпатической системы наблюдается ряд процессов, которые можно рассматривать как компенсаторные, направленные на восста-

новление нервных влияний, ослабленных или отсутствующих после десимпатизации.

Десимпатизация приводит к полному или почти полному исчезновению ответов органов, иннервируемых симпатической системой, при раздражении симпатических ганглиев или нервов (Вакулина Т.П. и др., 1983; Савин В.Ф., 1984; Brody M.I., 1963, 1964; Zaimis E. et al., 1965). Вместе с тем происходит увеличение чувствительности к катехоламинам, которое отмечается при всех формах десимпатизации (Савин В.Ф., 1988; Zaimis E. et al., 1965; Brus R. et al., 1970; Nielsen G.D., 1977; Extrom I., Elmen M., 1983). Также десимпатизация вызывает увеличение чувствительности к ацетилхолину у 4-х и 8-ми недельных крыс, некоторым снижением к 10-ти – 12-недельному возрасту, чем у контрольных крыс. Следует отметить, в 14-недельном возрасте у интактных и десимпатизированных животных реакция на АХ одинаковая, но к 20-недельному возрасту отмечается некоторое увеличение чувствительности у десимпатизированных животных (Савин В.Ф., 1988).

Данные авторов, исследовавших уровень артериального давления у десимпатизированных животных неоднозначны. По данным одних авторов, уровень давления и частота сердечбиений у химически десимпатизированных животных без наркоза не отличается от контрольных (Brody M.I., 1964, 1972; Berti F. et al., 1965). По результатам других авторов, уровень артериального давления у ненаркотизированных животных ниже на 10-20 % (Большакова Т.Д. и др., 1970; Гибер Л.М, 1973; Finch L., Leach G.D., 1970; Taylor K.M. et al., 1972). При исследовании артериального давления под наркозом все известные нам данные указывают на ту или иную степень снижения артериального давления, но не более чем на 20-30 % (Brody M.I., 1966; Finch L., Leach G.D., 1970; Tabsh K. et al., 1982). Частота сердечных сокращений возрастает или не изменяется. На более высокие значения частоты сердечных сокращений у десимпатизированных крыс указывают многие авторы (Борисов М.М., 1975; Родионов И.М. и др., 1981; Brody M.I., 1964). В исследованиях Р.А. Абзалова с сотрудниками (1986) уже в раннем постнатальном онтогенезе десимпатизированных крысят, то есть

через 20 дней после их рождения, установлено повышение частоты сердцебиений, что является несколько парадоксальным фактом, так как высокие показатели ЧСС в развивающемся организме многие исследователи объясняют повышенным тоническим влиянием симпатической нервной системы на сердце, тогда как у десимпатизированных крысят эти влияния ослаблены (Борисов М.М., 1975). В исследованиях Родионова и сотрудников как на один из механизмов обеспечения высокого уровня ЧСС в десимпатизированном организме крысят указывается на уменьшение периферического сопротивления – снижения тонуса периферических сосудов из-за уменьшения симпатического влияния (Родионов И.М. и др., 1982). Кроме того установлено, что десимпатизация приводит к замедлению проведения возбуждения в сердце и увеличению длительности монофазных потенциалов действия (Godin D. et. al., 1982).

#### **1.6. Влияние блокады аксонального транспорта в нервных проводниках обеспечивающих регуляцию работы сердца**

Известно, что и афферентные и эфферентные нервы способны оказывать на иннервируемые ими органы трофическое влияние. Еще в начале прошлого века было показано развитие кератита роговицы глаза кролика после перерезки тройничного нерва (Magendie M., 1824). Классическими исследованиями в области трофического влияния чувствительных нервов на органы мишени стали эксперименты, которые продемонстрировали дегенерацию вкусовых почек языка после перерезки идущих к ним нервов (Vintschgae M., Honigschmeid J., 1876).

Одним из первых исследователей трофического влияния нервов на сердце является И.П. Павлов. Именно он ввел понятие усиливающего нерва сердца, считая, что именно этот нерв непосредственно влияет на миокард. Вообще отечественные ученые внесли большой вклад в изучение проблемы нервной трофики. Имена И.П. Павлова, А.Д. Сперанского, Л.А. Орбели, Х.С. Коштоянца и многих других ученых навсегда вошли в историю развития учения о трофическом влиянии нервной системы.

Первоначальный интерес исследователей проблемы нервной трофики привлекли при изучении различных патологических изменений и трофических нарушений в органах и тканях. Позднее трофическое влияние нервной системы стало рассматриваться как одна из ее физиологических функций. Трофическому влиянию нервов на периферические органы и ткани посвящено огромное количество работ (Волкова О.В., 1978; Полетаев Г.И., 1980; Улумбеков Э.Г., Резвяков Н.П., 1980; Волков Е.М., 1990; Челышев Ю.А., 1983; Челышев Ю.А., Зефирова Т.Л., 1984; Никольский Е.Е. и др., 1973; Harris A.J., 1974; Werner J.K., 1974; Gutmann E., 1976; Vrbova G. et al., 1978).

Под трофическим влиянием подразумевается длительное взаимодействие между нейронами и другими клетками, которое начинает и контролирует молекулярные модификации в мишенях. Такое влияние получило название нейротрофический контроль (Guth L., 1974). Характерной особенностью нейротрофического контроля является длительность этого процесса. Современными исследователями нейротрофический контроль трактуется как контролирующее влияние со стороны нейронов, регулирующее фенотипическую экспрессию разрешенных к транскрипции для контролируемого клеточного типа локусов (Улумбеков Э.Г., Резвяков Н.П., 1980).

Нейротрофический контроль тесно связан с аксональным транспортом веществ в нейронах. Впервые предположение о транспортировке трофических веществ внутри нейрона было высказано в начале нашего века (Scott F.N., 1906). Существование аксонного транспорта веществ внутри отростков нейронов было впервые доказано Вейсом (Weiss P., Huscoe H.B., 1948). В его экспериментах на нервное волокно накладывалась лигатура, после чего выше места пережатия нерва наблюдалось скопление аксонного материала. В настоящее время под термином «аксональный транспорт» понимают процесс перемещения по отросткам нервных клеток веществ, органелл и аксонного матрикса. В литературе имеется очень большое количество работ по изучению влияния блокады аксонального транспорта (Волков Е.М., 1977; Зайко Н.Н., 1978; Наследов Г.А., 1988; Полетаев Г.И., 1980; Drachraan D.B., 1974; Fernandes H.L., Ramirez B.V.,

1974; Grafstein B., 1971; Guth L., 1969; Ochs S., 1989; Paulson J.C., McClure W.O., 1975; Samson F.E., 1971; Thesleff S., 1960). Известно, что аксональный транспорт осуществляется при участии химических веществ, которые синтезируются в перикарионе, транспортируются по отросткам нервных клеток и выделяются в области нервных окончаний (Buller A.A. et al., 1960; Albuguergue E.X. et al., 1972; Ochs S., 1972; Singer M., 1974).

Большинство исследователей считают, что существует две фазы аксонального транспорта, однако четкой границы между ними нет. Медленную фазу аксонального транспорта обозначают как аксоток. Для нее характерна скорость движения веществ по аксону равная 0,5-5 мм в сутки. Она представляет из себя движение аксоплазмы со всем его содержимым и соответствует скорости роста отростков нейронов. Для быстрой фазы транспорта веществ по аксону, который собственно и называется аксональным транспортом характерна скорость порядка 10-500 мм в сутки (Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н., 1978). В составе быстрой фазы аксонального транспорта веществ по аксону переносятся многочисленные органеллы (в том числе и синаптические пузырьки), структурные белки, гликопротеиды, липиды, аминокислоты, нуклеотиды и другие вещества (Heslop J.P., 1975). В составе медленной фазы аксонного транспорта движутся микротрубочки и нейрофиламенты, растворимые белки, гликопротеиды, митохондрии и другие структуры (Droz B., 1975; Bray J.J. et al., 1982; Tucker D.C., Jonson A.K., 1984). В зависимости от направления движения веществ по отросткам нейронов различают антероградный и ретроградный транспорт веществ (Kristensson K., Olssen J.G., 1973).

Механизм аксонального транспорта изучается весьма интенсивно. Существует мнение что транспорт веществ по аксону осуществляется путем перистальтического движения аксолеммы (Weiss P., 1967 ). Известна точка зрения и о том, что аксональный транспорт связан с гладкой эндоплазматической сетью (Droz B., 1975). Существует гипотеза о том, что сократительные белки (актомиозиновый комплекс) участвует в процессах аксонального транспорта (Edstrom A., Mattson H., 1975). Однако большинство исследователей считают, что аксо-

нальный транспорт веществ осуществляется системой микротрубочек и нейрофиламентов, составляющих скелет сердца (Weisenberg R.C. et al., 1968; Kreutzberg G.W., 1969; Jeffrey P., Austin L., 1973).

Действие колхицина как митостатика известно достаточно давно (Pernice B., 1889). Однако позднее удалось выяснить влияние колхицина и алкалоидов Винка на структуры цитоскелета. Обработка блуждающего нерва кролика колхицином приводила к выраженному снижению количества микротрубочек (Hinkley R.E., Green L.S., 1971). Аппликация колхицина на седалищный нерв крысы вызывала аналогичный эффект (Paulson J.C., McClure W.O., 1975). Вообще блокада колхицином транспорта веществ по отросткам нервных клеток показана в большом количестве исследований (Sjostrand I., Hansson H.A., 1971; Karlsson J.O., Sjostrand I., 1971; Schubert P. et al., 1972; Banks P. et al., 1973; Cuenod M. et al., 1974). При этом большинство исследователей считают, что при этом нарушается, главным образом, аксональный транспорт (Kreutzberg G.W., 1969; Hoffmann W.W., Thesleff S., 1972). Необходимо отметить, что существуют сведения о том, что нарушается и медленный аксоток веществ по отросткам нейронов, связанный с транспортом самих микротрубочек (Jeffrey P., Austin L., 1973), а также блокаде колхицином не только антероградного, но и ретроградного транспорта веществ (Paulson J.C., McClure W.O., 1975).

Очень важным для нашего исследования является установленный факт отсутствия влияния колхицина на проведения нервных импульсов по нервам (Hinkley R.E., Green L.S., 1971; Perisic M., Cuenod M., 1972; Pilar G., Landmesser L., 1972). Именно поэтому данный препарат получил широкое распространение в изучении роли аксонального транспорта в реализации нейротрофического контроля за состоянием мышц (Hoffmann W.W., Thesleff S., 1972; Albuguerge E.X. et al., 1972). Для наших исследований очень важным являлся факт сохранения импульсной активности в волокнах блуждающего нерва крысы после аппликации на правый вагус раствора колхицина, блокирующего в нем аксональный транспорт веществ.

Большой вклад в изучение развития трофического влияния нервной системы на сердце сделал И.П. Павлов. Он считал, что эфферентные нервы сердца являются регуляторами основных функциональных свойств миокарда. При изучении влияния симпатических и парасимпатических нервных проводников на сердце он пришел к заключению, что влияние вегетативных нервов является влиянием на функциональные свойства сердечной ткани (Павлов И.П., 1886). Одновременно и независимо от И.П. Павлова аналогичные предположения в отношении холонокровных были высказаны Гаскалом. Павлов считал, что наряду с нервами регулирующими функцию органа существуют специальные трофические нервы, регулирующие обмен веществ и изменяющие функциональное состояние органа (Павлов И.П., 1921). Другими словами, для выполнения определенной функции органу требовалось соответствующее нервное «питание».

Дальнейшее развитие учения о трофическом влиянии нервной системы является заслугой Л.А. Орбели. Именно он является автором положения об адаптационно-трофическом влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы. Он считал, что трофическая иннервация обеспечивает повседневный контроль жизнедеятельности органов и тканей (Орбели Л.А. 1962). Еще дальше пошел А.Д. Сперанский (Сперанский А.Д., 1934). Он считал, что все нервные элементы в организме оказывают трофическое влияние, т.е. все они имеют прямое или косвенное отношение к метаболизму. Значительный вклад в развитии учения о трофическом влиянии нервной системы на сердце внесли Б.И. Лаврентьев (1944), А.В. Лебединский (1963), А.В. Кибяков (1969) и многие другие отечественные ученые.

В огромном количестве работ изучались изменения морфофункционального состояния сердца на нарушение как симпатической, так и парасимпатической иннервации. Некоторые из этих исследований представлены выше. Мы уже отмечали, что депарасимпатизация сердца методически гораздо проще достигаема, чем полное нарушение симпатической иннервации сердца. Именно поэтому хирургическая симпатэктомия в современных исследованиях исполь-

зуется реже, а иммунологическая и химическая десимпатизация применяется все чаще. В отношении депарасимпатизации сердца ситуация другая. Перерезка одного или обоих блуждающих нервов приводит к частичной или полной блокаде парасимпатических влияний по преганглионарным волокнам. Однако, ваготомия, естественно, вызывает и прекращение импульсной активности в парасимпатических нервных проводниках вагуса. Кроме того, перерезка блуждающих нервов сопровождается пересечением афферентных нервных проводников, которые также оказывают трофическое влияние на иннервируемые органы и ткани (Челышев Ю.А., Зефилов Т.Л., 1984). Исходя из этого, безусловный интерес, представляют эксперименты по блокаде аксонального транспорта в волокнах блуждающего нерва, при помощи веществ, блокирующих аксональный транспорт и не влияющих на проведение импульсации по нервным волокнам.

Естественно, конечной целью исследования нейротрофического контроля было выделение и получение нейротрофических факторов, т.е. веществ оказывающих стимулирующее влияние на дифференцировку клеток. Новый этап исследований трофического влияния нервной системы начался с открытием белка «шиатина», выделенного из седалищного нерва цыпленка (Ochs S., Marckelottis D., 1981). После этого начались интенсивные исследования веществ - кандидатов на роль нейротрофических факторов (Ochs S., 1989). В настоящее время ведутся работы как в направлении изучения эффекта блокады аксонального транспорта и аксотока (Валиуллин В.В., Дзамуков Р.А. 1998; McLean W.G. et al., 1993), так и в области изучения влияния различных веществ на дифференцировку клеток в культуре ткани (Qi Ming et al., 1996). Необходимо учитывать, что эфферентные волокна вагуса являются парасимпатическими преганглионарными нейронами и их мишенью являются постганглионарные парасимпатические нейроны являющиеся внутрисердечными эфферентными нервными клетками. Следовательно, говоря об экспериментальной системе вагус - сердце мы в первую очередь должны подразумевать взаимодействие между пре- и постганглионарными парасимпатическими нейронами во внутрисердечных ганглиях. Поэтому, особый интерес представляют собой сравнительно



немногочисленные данные о дифференцировке этих клеток. Известно, например, что фенотип вегетативных нейронов крыс, регулируется цитокинами (активин). Причем, весьма интересно, что активин способен оказывать влияние как на симпатические, так и на парасимпатические нейроны (Fann M.J., Patterson P.H., 1995). Трофическое влияние на миокардиоциты и фибробласты сердца новорожденных крыс оказывают некоторые пептиды, например, ангиотензин II (Kim N.N. et al., 1995). Очень интересный эффект был получен при изучении эффекта ресничного нейротрофического фактора и лейкоемий ингибирующего фактора которые регулируют уровень активности холинацетилтрансферазы в культуре симпатических нейронов при участии протеинкиназы С. Оказалось, что эти факторы регулируют развитие парасимпатических нейронов и образование межклеточных симпатических контактов (Kalberg C. et al., 1993). Показано влияние ретиновой кислоты на развитие нервной системы крыс. При добавлении в клеточную культуру симпатических нейронов ретиновая кислота увеличивает активность холинацетилтрансферазы и уровень ацетилхолина. Одновременно ретинол снижает специфическую активность тирозингидроксилазы, допамингидроксилазы и уровень норадреналина (Berrard S. et al., 1993). Безусловно, наибольший интерес для исследователей нейротрофического контроля вегетативных нейронов крыс привлек нейроростковый фактор. Было показано, что НРФ оказывает влияние на нейроны ганглиев сердца и слюнных желез, изменяя при этом активность субстанции Р в чувствительных ганглиях и тирозингидроксилазы в верхнем шейном ганглии крысят (Kaechi K. et al., 1993). В настоящее время известен целый ряд веществ входящих в семейство нейроросткового фактора и имеются предложения по использованию этих факторов в клинической практике (Sendtner M., 1995). Интересно, что активность некоторых веществ участвующих в процессах морфогенеза и становления иннервации сердца крыс изменяются с возрастом (Gaardsvoll H. et al., 1993). В экспериментах по изучению регенеративных процессов после перерезки в седалищном нерве крысы, было показано наличие специфичности разных нейротрофических факторов по отношению к симпатическим и парасимпатическим нейронам

(Bates D.J. et al., 1995). В то же время, исследование некоторых веществ, претендующих на роль трофических агентов в вегетативной нервной системе, не подтвердило имеющиеся ожидания. Так, фактор стволовых клеток действуя на эмбриональные нейроны задних рогов спинного мозга не оказывал влияния на парасимпатические и симпатические нейроны в культуре ткани (Samahan J.F., et al, 1994). Говоря о трофическом влиянии нервной системы на сердце нельзя не отметить, саморегуляции сердцем высвобождения некоторых веществ. Так, показано, что механический стресс стимулирует выделение из миоцитов росткового фактора, провоцируя рост миокардиоцитов. На роль таких факторов могут претендовать кислый и основной ростковые факторы фибробластов, которые могут являться аутокринными стимуляторами гипертрофии миокарда (Clarke M.S. et al., 1995).

Заклячая небольшой обзор современных исследований нейротрофического контроля за состоянием нейронов вегетативных ганглиев хотелось бы еще раз подчеркнуть отсутствие достаточного количества работ по изучению роли аксонального транспорта веществ в волокнах блуждающего нерва крысы на морфофункциональное состояние сердца.

## ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Объект исследований

Исследования проводились на собаках и белых лабораторных беспородных крысах, которые содержались в виварии. Животные находились в стандартных пластмассовых клетках по 3-4 особи. Условия содержания для всех крыс были одинаковыми. Клетки, поилки, кормушки и весь необходимый инвентарь систематически обрабатывались с использованием специальных дезинфицирующих средств. В качестве подстилки использовали опилки и мелкую стружку, которые менялись по мере загрязнения, но не реже 1 раза в неделю.

В состав суточного рациона крыс включались зерновая смесь (пшеница, рис, горох, овес, гречка, ячмень, перловая и манная крупы), яйца, мясо или свежемороженая рыба, хлеб, овощи (морковь, свекла, капуста). В осенне-зимний период в рацион включались витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, Д. В весенне-летний период ежедневно давалась свежая зелень (злаковые, листья одуванчика и т.д.).

Для разведения использовали специально отобранных животных, строго следя за исключением смешивания родственных связей. Беременных самок после случки рассаживали в отдельные клетки. После рождения крысят делили на две группы: контрольную и экспериментальную. Контрольную группу составляли интактные животные, экспериментальную – десимпатизированные. В возрасте 28-30 дней крысята выходят из гнезда, переходят на общий корм и в это время их отделяли от матери. По достижении животными 5-6 недельного возраста самки и самцы отделялись друг от друга и помещались в отдельные клетки по 3-4 особи.

Литературные данные о периодизации постнатального развития белых крыс немногочисленны и в некоторой степени противоречивы. Одни исследователи считают, что крысы от 1-21 дня относятся к периоду молочного кормления, от 1 до 4 месяцев находятся в периоде полового созревания, а к

репродуктивным относятся крысы от 11-18 месяцев, старческий возраст охватывает период развития от 19 до 40 месяцев (И.П.Западнюк, 1983 и др.). По их данным каждый период делится еще на подгруппы. Возраст 2 месяца для крыс является пубертатным (А.И.Држевецкая, 1976). Имеются также данные о периодах молочного кормления и о выраженных старческих изменениях (В.Д.Розанова, 1968; В.В.Фролькис, 1975, 1980). Авторы сравнивают экспериментальные данные, полученные на крысятах и старых крысах, с показателями взрослых животных. Под зрелыми животными подразумевают крыс в возрасте от 2 до 8-10 и даже 14-22 месяцев. Таким образом, существует разная классификация возрастных особенностей развития крыс.

На протяжении жизни белых крыс от 1 до 100 дневного возраста происходит 5 удвоений массы тела, каждому из которых соответствуют морфофизиологические изменения. К 7-дневному возрасту происходит первое удвоение массы тела. Этот ранний молочный период характеризуется высокой скоростью объемного и линейного роста по сравнению со всеми последующими возрастами. В этот период приходится наибольшая величина поверхности тела на единицу массы тела. Крысят 8-14 дневного возраста относят к среднему молочному периоду развития. В 14 дней происходит второе удвоение массы тела. Этот период длится от прорезания резцов и появления шерсти до открывания глаз и заметного повышения двигательной активности, но терморегуляция в этот период еще не совершенна. Крысят 15-30 дневного возраста включают в поздний молочный период. На 19-21 день развития прорезываются зубы и крысята частично переходят к самостоятельному питанию. В этом же возрасте происходит первое удвоение длины тела (Махинько В.И. и др. 1975).

В 30-дневном возрасте крысята переходят на общий корм, эмансипируются от матери и способны в дальнейшем к самостоятельному существованию. В этот период формируется тонус скелетных мышц и заканчивается формирование механизмов терморегуляции (Аршавский И.А., 1982).

42-дневных крысят относят предпубертатному периоду развития. В пубертатном периоде, к которому относятся 49 - 70 дневные крысы, происходит четвертое удвоение массы тела.

Половозрелыми считаются крысы 100-дневного возраста. В этом периоде происходит функциональное созревание половых желез и наблюдается очередное пятое удвоение массы тела (Махинько В.И. и др., 1975).

В своих экспериментах мы придерживались общепринятой в настоящее время классификации постнатального развития белых лабораторных крыс: 2-х, 3-х недельный возраст - период молочного кормления, 4-6 недельный - неполовозрелый (причем 6-ти недельный возраст соответствует предпубертатному периоду), 7 недельный - первый этап пубертатного периода развития, 8-10 недельные - пубертатный и 12 - 20 недельные - половозрелые крысы (Аршавский И.А., 1982; Западнюк И.П. и др., 1983). При таком подходе, на наш взгляд, удастся охватить основные периоды развития крыс и проследить формирование регуляции сердечной деятельности в разные этапы постнатального онтогенеза.

## **2.2. Организация и методика экспериментов**

Эксперименты проводили на разнополых лабораторных беспородных белых крысах стадного разведения и на собаках. Исследовали 7 возрастных групп крыс: 7-и, 14-ти, 21-го, 28-ми, 42-х, 56-ти, 70-ти и 120-ти дневного возраста. При проведении экспериментов на крысах обоего пола учитывали данные, свидетельствующие об отсутствии половых различий в деятельности сердца у самцов и самок (Osborn В.Е., 1981). При выборе возрастных групп исследуемых животных мы использовали данные, полученные ранее на кафедре анатомии, физиологии и охраны здоровья человека Казанского государственного педагогического университета.

Для изучения нервной регуляции сердца у собак, были выбраны щенки первой, второй и третьей возрастных групп и взрослые беспородные собаки обоего пола не старше 10-12 летнего возраста. Возрастная классификация жи-

вотных принята по И.А.Аршавскому (1967): до 16-18 дней –щенки первой группы, до 2-2,5 месяцев – второй группы и старше – третьей возрастной группы.

В качестве наркоза для крыс использовали 25% раствор уретана из расчета 1200 мг/кг массы животного, который вводился внутривентрально. В литературе имеются данные об особенностях влияния различных наркотических препаратов, применяемых в научных экспериментах, на отдельные функциональные показатели животных (Смирнов В.М., 1995). При выборе в качестве наркотического вещества уретана нами учитывались сроки действия наркоза, отсутствие влияний на деятельность сердечно-сосудистой системы крыс, используемых нами в качестве объекта исследований.

Собаки обездвигивались морфином (2% солянокислый морфий, 1 мл на 1 кг веса), а затем переводились на в/в гексеналовый наркоз. Гексенал использовался в виде 10% раствора и вводился очень медленно не более 10 мл на одно животное. В некоторой части опытов при изучении адаптации сердца к длительной стимуляции сердечных нервов по схеме И.П.Павлова применяли 5%раствор барбамила и 10%раствор уретана.

Показателями наступившего наркоза для нас являлись исчезновение мигательных движений век при легком раздражении внутреннего угла глазной щели, ровное дыхание, прекращение колебаний вибрисс.

Наркотизированную крысу фиксировали на операционном столе, после стабилизации сердечного ритма проводили препаровку обоих блуждающих нервов с использованием бинокулярного микроскопа МБС-2. Операционное поле на передней поверхности шеи предварительно обрабатывали, выстригая шерсть и дезинфицируя спиртовым раствором йода. Затем по срединной линии шеи производили разрез кожи длиной 1-2 см. Далее при помощи специально изготовленных препаровальных игл и хирургических пинцетов весьма осторожно раздвигали слюнные железы, фасции и мышцы, не допуская их повреждений и возможных кровотечений. Сначала обнажали от кровеносных сосудов блуждающий нерв справа, далее обнажали и брали на шелковую лигатуру левый

блуждающий нерв. Во избежание высыхания тканей операционное поле закрывали марлей, смоченной в физиологическом растворе. После препаровки, дождавшись стабилизации сердечного ритма, в зависимости от цели и задачи осуществлялись следующие экспериментальные воздействия:

- а) правосторонняя стимуляция;
- б) левосторонняя стимуляция;
- в) двусторонняя стимуляция;
- г) одномоментная перерезка обоих блуждающих нервов;
- д) двусторонняя стимуляция дистальных концов блуждающих нервов;
- е) внутривенное введение обзидана;
- ж) двусторонняя стимуляция дистальных концов блуждающих нервов после введения обзидана.

После препаровки и стабилизации деятельности сердца блуждающие нервы накладывали на биполярные платиновые электроды, которые закреплялись в штативе, позволяющей перемещать их во всех плоскостях. В качестве источника раздражающих импульсов использовали электростимулятор ЭСЛ-2. Частоту и амплитуду раздражающего стимула подбирали индивидуально для каждого животного, вызывающей урежение сердцебиений на уровне 5-10% (Батрак Г.Е., Кудрин А.Н., 1979). Длительность стимулов была постоянной и составляла 5 мс. Время стимуляции продолжалось в течение регистрации 100 кардиоинтервалов. Для визуального контроля за изменением реограммы и электрокардиограммы использовали осциллограф С1-83.

Искусственное дыхание собак осуществлялось аппаратом АИД-1,5, сконструированным СКТБ «Медфизприбор» г.Казани. Данный аппарат имеет систему регуляции частоты и других параметров дыхания в больших пределах и является надежным для длительных экспериментов (до 10-и часов и более).

Оперативный доступ к правым и левым симпатическим нервам сердца для их стимуляции осуществляется через окошечко в грудной клетки. Раздражались также отходящие от правого вагосимпатического ствола ускоряющий,

усиливающий и смешанные симпатические веточки, которые определялись в основном по схеме И.П.Павлова. Обнаружив данные нервы, подводили под них лигатуры с прикрепленными номерками. Нервы оберегали от высыхания и охлаждения, для чего окошечко закрывали марлей, смоченной теплым физиологическим раствором.

Симпатические нервы стимулировались от электронных стимуляторов ЭСЛ – 1, ИСЭ – 01 прямоугольными импульсами длительностью 1 мсек через погружные платиновые электроды с межэлектродным расстоянием 2 мм, частота 30 гц, которая является наиболее оптимальной для указанных нервов. Сила тока подбиралась не олее двупороговой. Интервал между раздражениями составлял не менее 10 мин. В таких условиях нервные веточки в течении длительного опыта (6-10 часов) сохраняли нормальную возбудимость.

Механограмму левого желудочка сердца собак регистрировали через окошечко в грудной клетке слева между 5-6 ребрами. Диафрагмальные нервы перерезались.

Параллельно с МХГ регистрировали и электрическую активность сердца во втроем стандартном отведении. Биопотенциалы отводились до стимуляции, при стимуляции нервов и после выключения раздражения нерва игольчатые подкожные электроды. В ряде опытов электрическая активность записывалась непосредственно от сердца.

Перерезка блуждающих нервов с предварительно наложенной лигатурой производилось хирургическими ножницами. После ваготомии проводилась стимуляция дистальных концов БН нервов.

Для внутривенного введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов обзидана открывали доступ к бедренной вене. Для этого на внутренней поверхности нижней конечности выстригали шерстный покров, обрабатывали кожу раствором спирта, затем производили разрез кожи и обнажали вену. Для внутривенного введения использовали 0,1% раствор обзидана из расчета 0,8 мг/кг.



Для анализа сердечной деятельности параллельно регистрировали дифференцированную реограмму и электрокардиограмму в покое, после препаровки до стабилизации сердечного ритма и после каждого экспериментального вмешательства в течение 15 минут.

Регистрацию и анализ сердечной деятельности проводили на комплексной электрофизиологической лаборатории обладающей возможностью обработки электрокардиограммы по методике Р.М.Баевского и дифференцированной реограммы для расчета УОК по формуле Kubicek (1974), МОК находился расчетным путем.

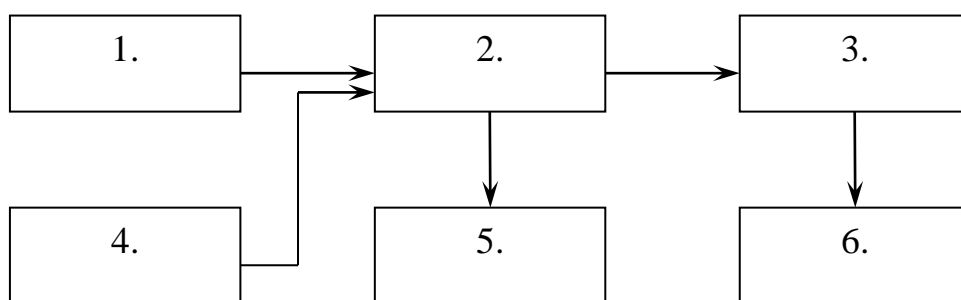
### **2.2.1. Методика регистрации электрокардиограммы и анализ кардиоинтервалов**

В работе Александровой Л.А. (1982) указывается на трудности регистрации ЭКГ у ненаркотизированных животных, что связано с их подвижностью. Разными авторами были испробованы различные методики регистрации ЭКГ, которые подробно описаны в пособии И.Ф.Минаева с соавт. (1973). Делались попытки регистрации ЭКГ у предварительно прирученных крыс в естественном и свободном положении, фиксированных рукой исследователя. Но большинство экспериментаторов для иммобилизации крыс используют камеру Когана (Коган А.Х, 1963) или различные ее модификации (Жданов И.А., 1973; Чинкин А.С., 1988).

Исследования Л.А.Александровой (1982) показали, что животные, фиксированные рукой или находящиеся в тесной камере, долго не успокаиваются. Видимо, помещение животного в тесную камеру является стрессовым фактором, что может вызвать значительную активацию симпатическо-адреналовой системы, вследствие которой повышается частота сердечных сокращений (Гомелаури Г.Г. и др., 1979). Показано, что помещение животного в камеру вызывает повышение концентрации адреналина в миокарде у крыс до 185%, а норадреналина - до 240%.

В наших исследованиях животные после наркоза в течение 30-45 мин находились в “покое”. Далее, с помощью стальных игольчатых электродов электрические сигналы отводились на электрокардиограф ЭКГТ- 04, с которого сигналы через аналого-цифровой преобразователь передавались на память ЭВМ и для визуального контроля параллельно поступали в осциллограф С1- 83. Управление работой осуществлялось комплексно с пульта управления. Последующий анализ R-R интервалов осуществлялся путем вызова сигналов из памяти машины.

### Схема электрофизиологической установки



1. Электрокардиограф
2. Аналого-цифровой преобразователь
3. Компьютер
4. Реограф
5. Осциллограф
6. Принтер

В настоящее время вариационная пульсометрия является наиболее распространенным методом математического анализа сердечного ритма, которая дает возможность оценки состояния вегетативного равновесия, взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы,

автономного и центрального контуров управления ритмом сердца (Баевский Р.М., 1976).

Оригинальная программа обработки ЭКГ и реограммы позволяла получать значения 28 параметров вариационной пульсограммы и значения УОК. Дальнейшей статистической обработке подвергались ЧСС, УОК и 2 параметра вариационной пульсограммы амплитуда моды (АМо) и вариационный размах ( $\Delta X$ ), отражающие активность симпатической и парасимпатической нервной системы.

Амплитуда моды (АМо) - это число наиболее часто встречающихся по длине кардиоинтервалов. Этот показатель отражает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца, что в основном обусловлено влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Вариационный размах ( $\Delta X$ ) - это разность между значениями максимального и минимального по продолжительности кардиоинтервалами. При достаточно стационарных процессах по своему физиологическому смыслу  $\Delta X$  не отличается от среднего квадратического отклонения и отражает суммарный эффект регуляции ритма сердца вегетативной нервной системой. Поскольку влияние блуждающих нервов на дыхательные изменения сердечного ритма преобладают над недыхательными его изменениями, обусловленными активностью подкорковых центров, то вариационный размах можно считать показателем, в значительной мере связанным с состоянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

### **2.2.2. Методика регистрации дифференцированной реограммы и определения ударного объема крови**

В последние годы для определения ударного объема крови в физиологических исследованиях широкое применение получил метод тетраполярной импедансной реоплетизмографии. По мнению многих исследователей данный метод обладает информативностью и малотравматичен (Вульфсон И.Н., 1977; Пуш-

карь Ю.Т. и др., 1977; Гуревич М.И., 1982; Исмаилов Ш.И. и др., 1982; Гундаров И.А. и др., 1983; Полещук В.И. и др., 1983; Карпицкий В.В., 1986; Медведев О.С., 1986; Нигматуллина Р.Р. и др., 1999; Chapman B.I. et al., 1977; Denniston I.C. et al., 1976; Mohapatra S.N. et al., 1977 и другие). Методика тетраполярной импедансной реоплетизмографии для определения УОК успешно используется в научных исследованиях, как на взрослых людях, так и на детях (Тищенко М.И., 1971; Аринчин В.Н., 1980; Завьялов А.И., 1981; Жученко В.К., 1985; Догадкина С.В., 1986; Исмаилова Н.В., 1997).

В лаборатории кровообращения ИМБП под руководством проф. Кулаева Б.С., Абзалова Р.А. и Бадаквы А.М. усовершенствован данный метод для исследования сердечной деятельности мелких лабораторных животных. Это позволило в дальнейшем регистрировать УОК крысят в широком возрастном диапазоне и при различных воздействиях (Нигматуллина Р.Р., 1991; Гильмутдинова Р.И., 1991).

Учитывая вышеперечисленные преимущества, мы в своих исследованиях для определения величины ударного объема крови сердца растущих крыс применили метод тетраполярной импедансной реоплетизмографии, разработанный Кубичеком с соавторами (Kubicek W.G., 1974).

Регистрация дифференцированной реограммы у наркотизированных крысят осуществлялась параллельно с электрокардиограммой при естественном дыхании с помощью реоплетизмографа РПГ - 204. Для снятия дифференцированной реограммы мы использовали игольчатые электроды, которые укрепляли подкожно, предварительно обработав спиртом. Первый и четвертый - токовые электроды устанавливали подкожно на нижнюю челюсть и бедро, второй и третий - потенциальные, укрепляли параллельно друг другу над ключицей и серединой мечевидного отростка. Сигналы от реографа, через аналого - цифровой преобразователь поступали в ЭВМ и анализировались в дальнейшем, извлекаясь из памяти компьютера.

Определение УОК проводилось по формуле Kubicek et al, (1974), которая заранее была введена в память ЭВМ.

$V_0 = \rho \cdot L^2 / R^2 \cdot Ad \cdot Tu$  , где

$V_0$  - величина УОК, см<sup>3</sup>;

$\rho$  - удельное сопротивление крови, Ом/см;

$L$  - расстояние между токоизмеряющими электродами, см;

$R$  - межэлектродный импеданс, Ом;

$Ad$  - амплитуда дифференцированной реограммы, Ом/с;

$Tu$  - время изгнания крови, с.

Параллельное исследование дифференцированной реограммы с ЭКГ позволяло нам при анализе записей получать более точные значения  $Ad$  и  $Tu$ , благодаря их одновременному изображению на мониторе в едином временном интервале. Начало резкого подъема амплитуды реографической кривой всегда совпадает с пиком Т зубца электрокардиограммы. При вычислении УОК усредняли показатели 100 кардиоинтервалов. Значение удельного сопротивления крови ( $\rho$ ), которое входит в формулу расчета УОК, индивидуально для каждого возраста животных (Р.А.Абзалов, 1985), и мы использовали данные, полученные Р.Р.Нигматуллиной и др. (1988). Минутный объем кровообращения находили расчетным путем.

### **2.3. Методика фармакологической десимпатизации животных**

В настоящее время существует множество химических препаратов, уменьшающих симпатические влияния. Наиболее распространенными являются резерпин, бритаптин, 6-гидроксидофамин, гуанетидин (Зефилов Л.Н, Рахманкулова Г.М., 1975; Родионов И.М. и др., 1988; Tranzer I.P., Thoenen H., 1967, 1968; Angeletti P.U., Levi-Montalcini R., 1970; Eranko O., Eranko L., 1971; Burnstock G. et al., 1971; Lachenmayer I.L., Groth H.P., 1973; Baumgarten H.G. et al., 1974; Johnson E.M. et al., 1979; Wakade A.R., 1979). Для фармакологической десимпатизации крыс наиболее эффективным и распространенным препаратом является гуанетидин, который вызывает гибель свыше 90% симпатических нейронов.

Раствор гуанетидина сульфата готовили в концентрации 2,5 мг/мл. Новорожденным крысятам ежедневно, в течение 28 суток, подкожно в область выи вводился подогретый до 38 ° С раствор гуанетидина сульфата, из расчета 10 мл на кг массы (Мухамедов А.А. 1975; Борисов М.М. и др. 1977).

#### **2.4. Определение чувствительности и реакции сердца**

Чувствительность воспринимающих структур в живой системе характеризует пороговая доза, вызывающая специфический для этого вещества эффект. В физиологии обоснование критериев чувствительности и разграничение его от других понятий – устойчивость, выносливость, реактивность было определено в работе В.Д.Розановой (1968). На необходимость различения понятий чувствительности и выносливости указывает В.В.Фролькис (1966). Более подробное определение чувствительности и реактивности, обоснование разделения этих понятий дали Г.Е.Батрак и А.Н.Кудрин (1979).

За пороговую можно считать малую первоначальную дозу, вызывающую визуально заметную и регистрируемую приборами реакцию. В своих исследованиях чувствительность сердца определяли по минимальному значению амплитуды и частоты импульсов, вызывающих урежение частоты сердечных сокращений на уровне 5-10% (Батрак Г.Е., Кудрин А.Н., 1979). Реакцию - по сдвигу и восстановлению ЧСС.

#### **2.5. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в редакторе Microsoft Excel, где вычисляли: среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение ( $\delta$ ), ошибку средней (m). Достоверность различий проводили с использованием парного критерия и t- критерия Стьюдента.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **ГЛАВА 3. Чувствительность сердца на стимуляцию блуждающих нервов в онтогенезе**

#### **3.1. Тонус вагуса у собак**

Обычно о выраженности тонуса центра парасимпатической иннервации сердца судят по результатам опытов с использованием методов выключения его с помощью атропиновой, новокаиновой блокады нерва или ваготомии и регистрации центробежной фоновой импульсной активности в соответствующих ветвях блуждающего нерва.

Влияние ваготомии на частоту сердцебиений нами учитывалось по МХГ и по 5-6 интервалам R-R ЭКГ, на инотропную функцию – по амплитуде сокращений. Установлено (Ф.Г.Ситдилов 1967,1969), что тоническое влияние центров блуждающих нервов у взрослых собак обнаруживается как на интактном, так и десимпатизированном сердце. Постепенное выключение симпатической иннервации вызывает уменьшение эффекта ваготомии (табл.1).

Положительный инотропный эффект после правосторонней ваготомии составил в среднем 138% ( $P < 0,001$ ) и 162% после левосторонней ( $P < 0,001$ ), тем самым подтверждая преобладающее влияние левого блуждающего нерва на сократительные элементы сердца.

Как известно, И.П. Павлов впервые исходя из физиологических данных дал анатомическую схему иннервации сердца, определяя роль каждой веточки: при раздражении некоторых ветвей блуждающего нерва им отмечалось только отрицательное хронотропное или инотропное влияние. Мы тоже наблюдали этот эффект в наших опытах. Мы считаем, что тоническое влияние центра блуждающего нерва на сердце передается по этим веточкам. При их последовательной перерезке сердце реагирует положительной ино- и хронотропной реакцией и выключение общего ствола вагуса в области шеи после таких манипуляций обычно не сказывается на сердечной деятельности.

Таблица 1

Зависимость тонического влияния правого (А) и левого (Б) блуждающих нервов от степени сохранения симпатической иннервации

Условия опыта		Количество опытов	Исходная ЧСС в мин.	ЧСС после ваготомии	Разница в мин.	Эффект в %
А	Симпатическая иннервация интактна	25	147	190	43±6,6	29%
	Выключен правый симпатический ствол	17	132	155	23±6	17%
	Удален правый звездчатый узел	7	123	139	16	13%
Б	Симпатическая иннервация интактна	24	139	169	30±3,5	21%
	Выключен правый симпатический ствол	17	128	141	13±3	10%
	Удален правый звездчатый узел	7	129	141	12	9%

После ваготомии в небольшой части опытов /в 9-и из 63/ был отмечен парадоксальный эффект - уменьшение темпа сердцебиений и амплитуды сокращений. Депрессия эта обычно проходит через несколько минут с нормализацией этих показателей. Такая реакция нами обнаружена при интактном втором блуждающем нерве и поэтому есть основание считать подобное явление рефлекторным по своей природе.

Подобную реакцию наблюдал и Л.Н. Зефилов (1962) и толковал ее возможным падением рефлекторного тонуса центра симпатических нервов после ваготомии. О.Д. Курмаев (1966) также иногда отмечал парадоксальный эффект в инотропной функции сердца, который чаще встречался на животных после адреналэктомии.



Аналогичный эффект после ваготомии на обезьянах – кратко временное падение кровяного давления – был обнаружен А.А. Фуфачевой (1965). Согласно ее точке зрения это явление также имеет рефлекторную природу.

Тонус симпатических нервов выявляется как на сердце с интактной парасимпатической иннервацией, так и после ваготомии (Ф.Г. Ситдилов, 1969), причем на взрослых собаках симпатэктомия вызывает отрицательные ино- и хронотропные эффекты.

Изучая адаптацию сердца щенков на длительное симпатическое воздействие, мы не могли не обратить внимания на некоторые особенности становления тонического влияния экстракардиальных нервов в онтогенезе, попытались дифференцировать данные формирования тонического влияния нервных центров на хронотропную функцию сердца и сократимость миокарда.

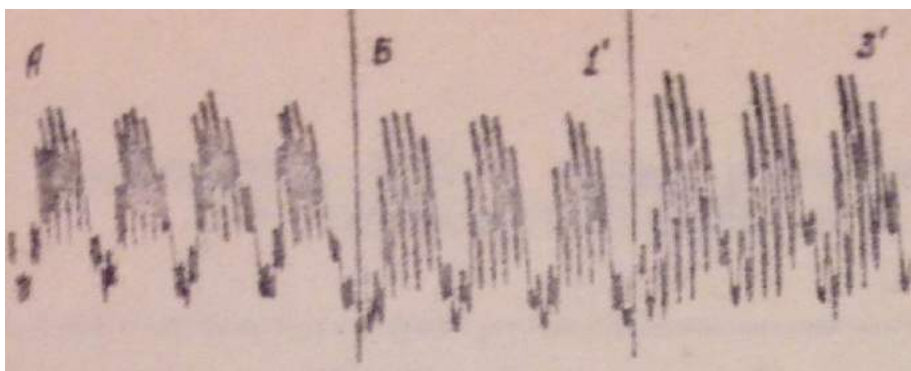
В абсолютном большинстве опытов удаление правого звездчатого узла на щенках вызвало урежение частоты сокращений сердца на  $50 \pm 6$  ударов в мин в среднем, что свидетельствует о выраженном тоническом влиянии правых симпатических нервов на синоаурикулярный узел. У 70 % животных удаление правого симпатического узла не дало никаких изменений в инотропной функции сердца; лишь в одном опыте из 20 (вторая возрастная группа) обнаружено незначительное (на 2 мм) уменьшение амплитуды сердечных сокращений, тогда как у взрослых собак такое вмешательство в 77 % опытов вызвало инотропный эффект.

После экстирпации левого звездчатого узла у щенков мы не смогли обнаружить тонического влияния симпатических нервов на хронотропную функцию сердца; лишь в одном опыте было некоторое уменьшение темпа сердцебиений, тогда как у взрослых животных в 33% исследований такая операция вызывала отрицательный хронотропный эффект. У молодых животных после выключения левых симпатических нервов в 44% опытов мы наблюдали некоторое уменьшение амплитуды сердечных сокращений. Эти результаты показывают, что у щенков первой и второй возрастных групп тоническое влияние правых симпатических нервов распространяется только на хронотропную функцию

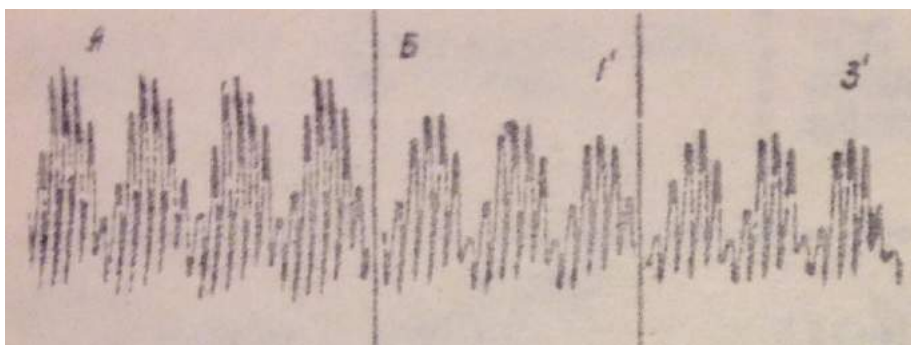
сердца, а левых – в основном на инотропную. Следовательно, функциональное перекрытие тонических влияний правых и левых симпатических нервов (иннервация передней стенки желудочков преимущественно из правого звездчатого узла, а задней, главным образом, из левого, (Франк и др. – Frank и др., 1966) возникает постепенно, в более поздние сроки, начиная с 2-х, 2,5 месяцев жизни, до этого периода у щенков обнаруживается яркая асимметрия симпатических нервов по тоническому влиянию на эти функции сердца.

Нами изучено также изменение сердечной деятельности щенков всех возрастных групп и взрослых собак после блокады  $\beta$ -адренорецепторов пропранололом (обзидан, пропранололгидрохлорид, 0.1% р-р, внутривенно, табл. 2, рис.1). Регистрация электрокардиограммы велась в течении 5 минут после каждого введения симпатолитика. Указанная доза – 0.5 мг/кг – обычно вызывала полное выключение  $\beta$ -адренорецепторов, тем не менее мы вводили в целях контроля и повышенную дозу.

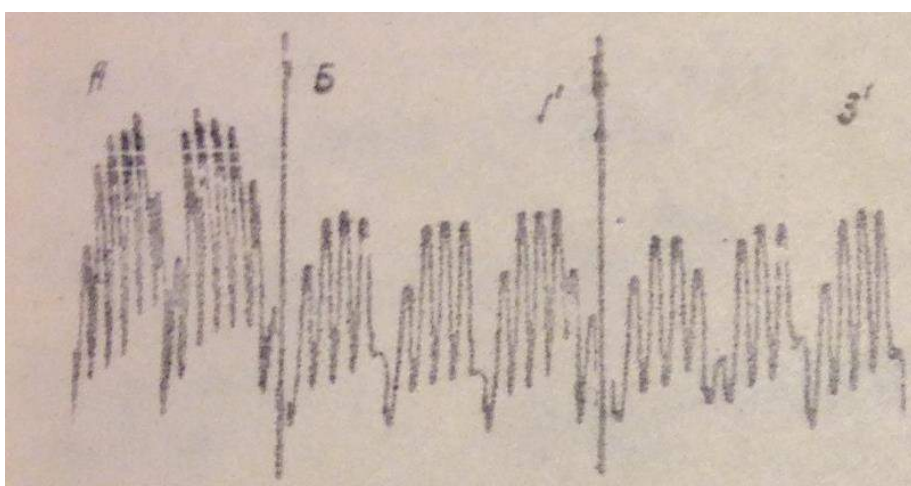
На щенках второй возрастной группы, как показали наши исследования, выключение симпатических тонических влияний обзиданом редко (только в одном опыте) давало уменьшение амплитуды сердечных сокращений, а урежение сердцебиений наблюдалось во всех опытах на  $43 \pm 6$  ударов в мин. в среднем, т.е. весьма значительно, но этот эффект был менее выражен, чем на щенках первой возрастной группы ( $66 \pm 8$  ударов, разница достоверна). На щенках третьей возрастной группы в 70% опытов, а у взрослых собак во всех опытах обнаружено тоническое влияние симпатической нервной системы на сократительные элементы сердца, что проявлялось в ослаблении силы сокращений (мхг на рис. 1). Уменьшение частоты сердцебиений после блокада  $\beta$ -адренорецепторов получено и на щенка 3-й группы, а также на взрослых животных, однако этот показатель в онтогенезе постепенно снижается и располагается так: 1 группа > 2 группа > 3 группа > взрослые собаки (рис.1).



Щенки второй возрастной группы



Щенки третьей возрастной группы



Взрослые собаки

Рисунок 1. Изменение амплитуды сердечных сокращений у щенков второй, третьей возрастных групп и у взрослых собак: А- исходная запись, Б- после в/в введения обзидана.

Таблица 2

Изменение ЧСС у собак разного возраста после блокады  
β-адренорецепторов и М – холинорецепторов

Группа животных	жи- вотных	Исходная ЧСС в 1 мин.	ЧСС после введения об- зидана	Хронотроп- ный эффект	ЧСС после введения атропина
Щенки 1-ой группы	1-ой	183±8 <sup>/3/</sup>	116±5 <sup>/2,3/</sup>	66±8 <sup>/1,2,3/</sup>	146±7
Щенки 2-ой группы	2-ой	158±12 <sup>/4/</sup>	115±8 <sup>/4/</sup>	43±6 <sup>/1,4,6/</sup>	165±7
Щенки 3-ей группы	3-ей	128±7 <sup>/5/</sup>	97±7 <sup>/2/</sup>	30±4 <sup>/2,6/</sup>	163±16
Взрослые собаки	со- баки	97±11 <sup>/3,4,5/</sup>	75±12 <sup>/3,4/</sup>	22±5 <sup>/3,4/</sup>	153±15

ПРИМЕЧАНИЕ. Цифровые обозначения указывают на достоверность различий в показателях между: 1- щенками первой и возрастных групп; 2- щенками первой и третьей возрастных групп; 3- щенками первой группы и взрослыми животными; 4- взрослыми собаками и щенками второй группы; 5- взрослыми животными и щенками третьей группы; 6- щенками второй и третьей возрастных групп.

Частота сердечных сокращений, наблюдаемое после блокады β-адренорецепторов, оказалась выше у щенков первой (116±5 ударов в минуту) и второй (115±8) возрастных групп и достоверно ниже щенков третьей возрастной группы и у взрослых собак (97±7 и 75±12), что вызвано постепенным развитием тонических влияний центра блуждающих нервов на хронотропную функцию сердца у щенков. Об этом свидетельствует и постепенное снижение исходного темпа сердцебиений, начиная от первой возрастной группы. Исходная частота сердечных сокращений у щенков первой, второй возрастных групп в наших опытах (табл.1) оказалась несколько ниже данных В.Д. Розановой

(1968) – 213 и 184 соответственно и почти одинаково с результатами С.И. Еникеевой (1968), а для третьей возрастной группы и возрастных собак наши и литературные данные совпадают (130 и 100 по Розановой, 1968). По нашим данным, собственная частота сердечных сокращений, зарегистрированная после выключения тонических влияний экстракардиальных нервов обзиданом и атропином (заштрихованные столбики на рис.1), у щенков второй, третьей групп и у взрослых собак выше исходной величины.

Из приведенных данных следует, что у щенков, начиная с третьей возрастной группы, появляются и закрепляются тонические инотропные влияния центра симпатических нервов.

Снижение исходной частоты сердцебиений, а также уменьшение хронотропного эффекта, получаемого после блокады адренорецепторов в онтогенезе, следует объяснять усилением тонических влияний центров блуждающих нервов на сердце. Тоническая активность симпатического центра не снижается, что видно и из того, что уменьшение амплитуды сокращений после симпатотэктомии более выражено у щенков старшей возрастной группы и взрослых собак, чем у щенков раннего возраста. Вполне вероятно, что уменьшение естественного темпа сердцебиений базируется на механизме пессимального торможения синоаурикулярного узла (И.А.Аршавский, 1967). Согласно Гофман, Крейнфильд (1963), при усилении тонуса блуждающего нерва изменяются параметры возбуждения клеток, роль водителя ритма переходит к клеткам, расположенным ниже, и наблюдается урежение сердцебиений. Считается, что водитель ритма сердца у позвоночных животных состоит из несколько тысяч клеток, однако лишь немногие из них регулируют частоту сердечных сокращений, а остальные служат резервом (Э.Адольф). Вероятно, определенную роль играет здесь и понижение уровня поляризации клеток сердца по мере развития животных, что доказано нами вычислением равновесного потенциала для калия после определения вне - и внутриклеточных его фракции в разных отделах миокарда щенков и взрослых собак.

Далее мы приводим экспериментальный материал о тоническом влиянии центров блуждающих нервов щенков и взрослых собак на инотропную и хронотропную функции сердца. Как известно, исключение влияния блуждающих нервов на сердце может быть осуществлено и фармакологическим путем – внутривенным введением атропина – результаты которого показаны в **таблице 2**. Эти данные свидетельствуют об увеличении частоты сердечных сокращений у щенков во всех опытах в среднем на  $127 \pm 14$  уд/мин ( $p < 0,05$ ), как следствие исключения тонических влияний блуждающих нервов. Положительный инотропный эффект обнаружен только в одном опыте, в остальных случаях положительных. Хронотропный эффект нередко сопровождался уменьшением амплитуды сокращений сердца. У взрослых животных атропинизация вызвала яркое увеличение частоты сердцебиений (до  $57 \pm 11$  сокращений в минуту,  $p < 0,05$ ) и выраженный инотропный эффект ( $215 \pm 20$  % по отношению к исходной амплитуде,  $p < 0,05$ ).

Эти факты наводят на мысль, что в постнатальный период до 2,5 – 3 месяцев тоническое влияние центров блуждающих нервов на различные функции сердца возникает не одновременно.

### **3.2. Динамика ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения на разных этапах постнатального онтогенеза**

Становлению и формированию механизмов регуляции сердечной деятельности в онтогенезе посвящено большое количество исследований, что свидетельствует о значимости данной проблемы (Аршавский И.А., 1967, 1982; Розанова В.Д., 1968; Адольф Э.Ф., 1971; Александрова Л.А., 1982; Ситдилов Ф.Г., 1974; Кулаев Б.С., 1981; Абзалов Р.А., 1987; Зефилов Т.Л., 1999).

В литературных данных не существует единого мнения относительно изменений частоты сердечных сокращений в онтогенезе крыс (И.А.Аршавский, 1967; К.Б.Свечкин с соавт., 1967; И.М.Тригулов, 1970; В.Я.Русин с соавт., 1980; Р.А. Абзалов, 1987; Р.Р.Нигматуллина и др., 1988; В.Ф.Савин, 1988; Т.Л.Зефилов, 1999). Также противоречивые результаты имеются в показателях

УОК у растущих крысят. (Ковалев Г.Ф. и др. 1985; Абзалов Р.А., 1987; Нигматуллина Р.Р., 1988, 1991; Гильмутдинова Р.И., 1991; Вахитов И.Х., 1993).

На наш взгляд данная проблема требует дальнейшего более детального исследования, особенно с появлением современных программ для обработки гемодинамических показателей.

Согласно нашим исследованиям, у крыс с 14-ти до 120-дневного возраста происходит постепенное увеличение УОК к 120-дневному возрасту, а максимальные значения ЧСС наблюдаются у крысят 21-дневного возраста (рис 2). У 14 дневных крысят объем сердечного выброса равняется  $0,024 \pm 0,001$  мл, ЧСС составляет  $378 \pm 3,2$  уд/мин. В 21 дневном возрасте УОК достоверно увеличивается до  $0,062 \pm 0,007$  мл, а ЧСС учащается до  $410 \pm 4,4$  уд/мин ( $p < 0,001$ ). К 28-дневному возрасту по сравнению с 21 дневными крысятами УОК повышается на 35,5% ( $p < 0,01$ ), но при этом происходит снижение частоты сердцебиений до  $395 \pm 4,6$  уд/мин ( $p < 0,05$ ). В предпубертатном возрасте, соответствующий 42-х дневному возрасту, происходит дальнейшее увеличение УОК ( $p < 0,001$ ) и снижение ЧСС. Далее в 56-дневном возрасте, являющимся пубертатным, в 70-дневном и 120-дневных возрастах на фоне повышения УОК, наблюдается некоторое урежение ЧСС. У взрослых 120-ти дневных животных УОК составляет  $0,183 \pm 0,007$  мл, а ЧСС  $341 \pm 4,7$  уд/мин (рис. 2).

Таким образом, у крыс с 14-ти до 120-дневного возраста происходит постепенное увеличение УОК с  $0,024 \pm 0,001$  мл до  $0,135 \pm 0,004$  мл. При этом ЧСС повышается до 21-дневного возраста, а в последующем постепенно снижается к половозрелому возрасту. Как известно, у 3-х недельных крыс увеличивается двигательная активность, что по-видимому определяется становлением симпатических нервных влияний, которое и сказывается в максимальных значениях ЧСС в данном возрасте. Минутный объем кровообращения с 14-ти до 120-ти дневного возраста постепенно увеличивается с  $9 \pm 0,32$  мл/мин до  $62,63 \pm 3,93$  мл/мин (рис. 2).

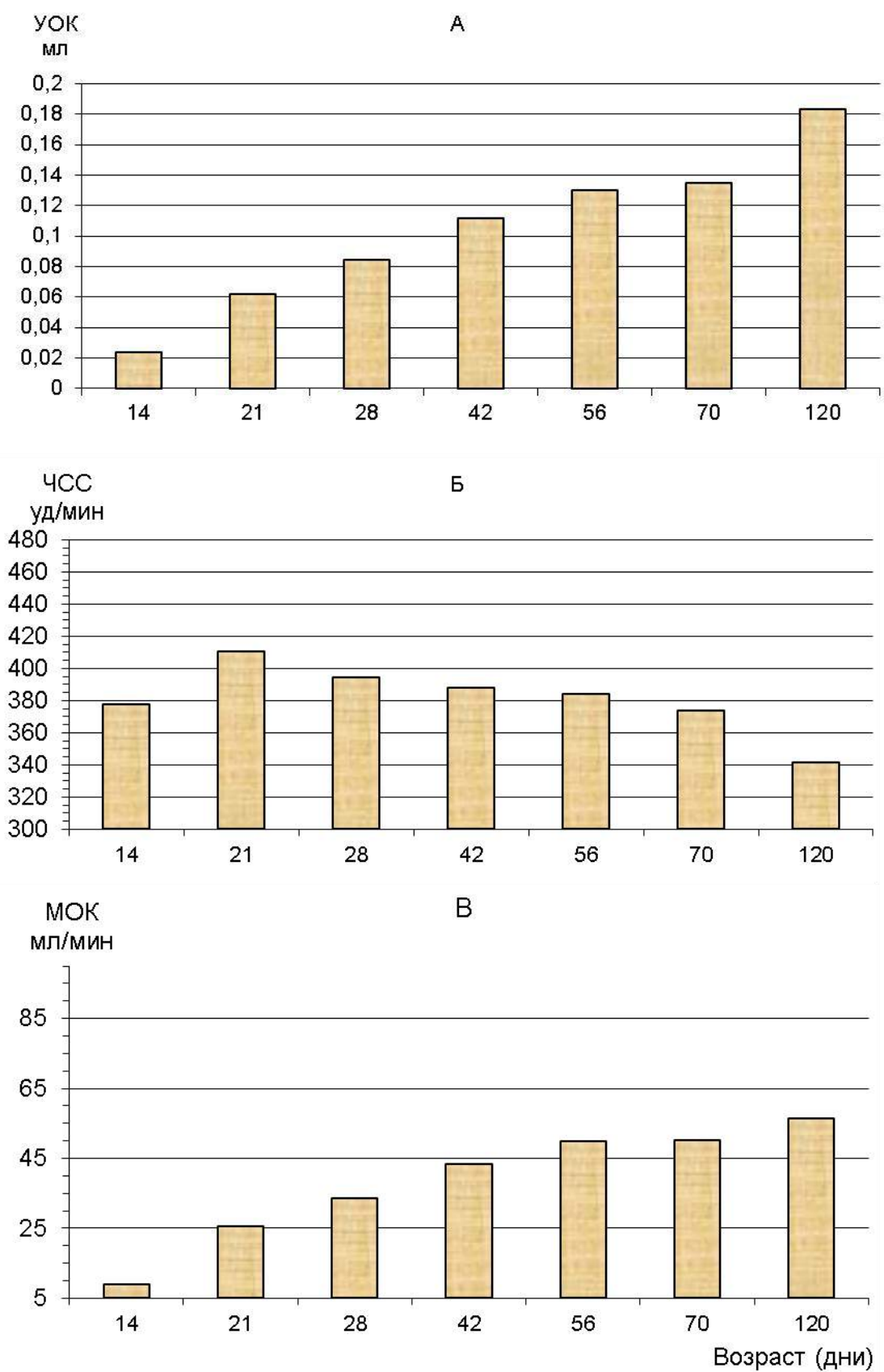


Рисунок 2. Динамика ударного объема крови (А), частоты сердечных сокращений (Б) и минутного объема кровообращения (В) у интактных крыс разного возраста.



### **3.3. Чувствительность сердца крыс на стимуляцию блуждающих нервов в разные этапы постнатального онтогенеза**

С целью изучения возрастных особенностей становления парасимпатической регуляции сердца нами была исследована пороговая амплитуда и частота тока, вызывающая отрицательный хронотропный эффект на уровне 5-10% при стимуляции блуждающих нервов (Батрак Г.Е., Кудрин А.Н., 1979). Данное исследование на наш взгляд позволит выявить возрастные особенности чувствительности сердца на стимуляцию БН в разных этапах постнатального онтогенеза и дополнить существующие представления о становлении парасимпатической регуляции сердца. Выбранный возрастной диапазон 14-ти, 21-го, 28-ми, 42-х, 56-ти, 70-ти и 120-ти дневных животных охватывает основные этапы развития крыс: 14-28 дневный возраст – период молочного развития, 42-дневные – предпубертатный период, 56-дневные пубертатный, 70-дневные – половозрелые и 120-дневные – взрослые крысы.

Чувствительность сердца к гуморальным и симпатическим воздействиям в определенной степени исследована (Александрова Л.А., Ситдилов Ф.Г., 1982; Абзалов Р.А., 1987; Савин В.Ф., 1988; Гильмутдинова Р.И., 1991; Билалова Г.А., 2000), и поэтому изучение чувствительности сердца на стимуляцию БН представляет особый интерес.

Чувствительность сердца на стимуляцию электрическим током определяли по минимальному значению амплитуды и частоты раздражающего стимула, и подбирали индивидуально для каждого животного, а также при различных воздействиях.

Результаты пороговой амплитуды и частоты тока приведены в таблице 3. Как видно из полученных результатов, чувствительность сердца на стимуляцию блуждающих нервов снижена в предпубертатном возрасте и у взрослых крыс (табл. 3).

Таблица 3.

Чувствительность сердца интактных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Экспериментальные воздействия	Средняя амплитуда стимулирующего тока (в вольтгах) у крыс различных возрастов						
	14-дневные	21-дневные	28-дневные	42-дневные	56-дневные	70-дневные	120-дневные
Правосторонняя стимуляция	1,29	1,10	1,74	2,59	1,65	1,86	2,55
Левосторонняя стимуляция	1,38	1,34	1,38	2,44	1,64	1,99	2,76
Двусторонняя стимуляция	0,93	0,73	1,16	1,83	1,08	0,91	1,67
Двусторонняя стимуляция дистальных концов	0,98	1,05	1,38	1,93	1,90	1,71	2,06
Двусторонняя стимуляция дистальных концов на фоне введения обзидана	1,10	1,36	1,91	4,30	2,25	1,76	2,35

Пороговая амплитуда стимулирующего тока, необходимая для 5-10% урежения ЧСС выше при стимуляции правого вагуса, чем в случае стимуляции левого вагуса, исключение составляет поздний молочный и предпубертатные периоды развития. Во всех исследуемых групп животных, чувствительность сердца в момент двусторонней стимуляции обоих нервов ниже, чем во время односторонней стимуляции блуждающих нервов (табл. 3).

Двусторонняя стимуляция дистальных концов блуждающих нервов, предварительно перерезанных блуждающих нервов требует еще большего значения порогового тока, чем односторонняя и одномоментная стимуляция целостных блуждающих нервов, тем самым указывая на участие афферентных волокон блуждающих нервов в развивающейся брадикардии в момент стимуляции, которых в составе БН в 14-15 раз больше чем эфферентных. Видимо, возбуждение афферентных волокон вызывает рефлекторную активацию симпатической нервной системы.

Для порогового урежения ЧСС при одномоментной двусторонней стимуляции дистальных концов блуждающих нервов на фоне введения  $\beta$ -адреноблокатора обзидана требуется еще большего значения порогового тока (табл. 3).

### **3.4. Влияние стимуляции интактных блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе**

#### **3.4.1. Динамика ударного объема крови и частоты сердечных сокращений крыс при стимуляции правого блуждающего нерва**

Изучению влияния односторонней электрической стимуляции БН на деятельность сердца посвящены исследования Гайнуллина А.А. (1995), Святовой Н.В. (1997), Зефирова Т.Л. (2000), Зиятдиновой Н.И. (2001). Но при этом чувствительность сердца на пороговую стимуляцию БН не изучалась. Исследование чувствительности на стимуляцию БН у растущих крыс, на наш взгляд, позволит дополнить представления о становлении нервной регуляции сердца.

Во время стимуляции правого БН 14-дневных крысят пороговым током наблюдается достоверное снижение ЧСС с  $378 \pm 3,2$  до  $350 \pm 3,3$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) с последующим быстрым восстановлением к 30 с., а УОК в ходе данного экспериментального вмешательства не изменяется (табл. 4).

У 21-дневных животных по сравнению с 14-дневными исходная ЧСС несколько выше и составляет  $410 \pm 4,4$  уд/мин. В момент стимуляции пороговым током правого блуждающего нерва наблюдается кратковременное достоверное снижение ЧСС до  $378 \pm 4,1$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), при этом УОК также не изменяется.

При стимуляции правого БН у 28-дневных крысят на фоне достоверного урежения частоты сердцебиений в момент стимуляции с  $395 \pm 4,6$  уд/мин до  $357 \pm 4,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) наблюдается некоторое снижение УОК на 7,1%, а к 30 с. УОК увеличивается и становится выше исходного показателя на 6,2%. В дальнейшем к 15 мин эксперимента происходит постепенное восстановление ЧСС и УОК.

Правосторонняя стимуляция пороговым током у 42-дневных крыс вызывает достоверное урежение ЧСС с  $388 \pm 9,5$  уд/мин до  $360 \pm 9,2$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и некоторое снижение УОК на 4,8%, с последующим восстановлением обоих показателей к 30 с.

У 56 дневных крыс стимуляция правого БН вызывает достоверное снижение ЧСС с  $384 \pm 8,3$  уд/мин до  $352 \pm 6,8$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), при этом происходит некоторое увеличение УОК (табл. 4). К 30 с. ЧСС восстанавливается, а в динамике УОК наблюдается дальнейшее увеличение и к 15 мин его значение составляет  $0,145 \pm 0,007$  мл.

В момент стимуляции правого БН пороговым током у 70-дневных крыс одновременно с урежением сердцебиений с  $374 \pm 9,8$  уд/мин до  $345 \pm 9,6$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), незначительно уменьшается и УОК на 3% (табл. 4). После прекращения стимуляции, к 30 с. наблюдается восстановление ЧСС и некоторое увеличение УОК. В ходе дальнейшей регистрации ЧСС существенно не изменяется, а УОК увеличивается и к 15 мин составляет  $0,148 \pm 0,005$  мл.

Таблица 4.

Реакция на пороговую стимуляцию правого блуждающего нерва  
у крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	378±3,2	350±3,3 ***	375±3,4	375±3,3	371±3,5	371±4,0	371±4,6	374±4,8
УОК, (мл)	0,024±0,001	0,024±0,001	0,023±0,001	0,024±0,001	0,026±0,001	0,026±0,001	0,025±0,001	0,025±0,001
МОК, (мл/мин)	9,00±0,32	8,40±0,30	8,73±0,31	8,85±0,19	9,75±0,44	9,52±0,33	9,41±0,46	9,25±0,37
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	410±4,4	378±4,1 ***	404±5,3	405±5,3	402±4,6	404±5,4	404±6,3	405±6,1
УОК, (мл)	0,062±0,007	0,062±0,005	0,060±0,005	0,061±0,004	0,059±0,005	0,058±0,004	0,060±0,005	0,060±0,005
МОК, (мл/мин)	25,44±2,78	23,54±2,07	24,42±1,99	24,50±1,76	23,56±1,86	23,54±1,78	24,27±2,11	24,19±2,10
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	395±4,6	357±4,5 ***	371±6,6 **	374±6,7 *	381±6,1	383±5,9	390±6,4	391±5,5
УОК, (мл)	0,084±0,004	0,078±0,005	0,090±0,004	0,093±0,003	0,089±0,003	0,089±0,004	0,093±0,004	0,090±0,003
МОК, (мл/мин)	33,32±1,98	28,02±2,05 ***	33,31±2,03	34,88±1,43	33,93±1,62	34,19±1,81	36,10±1,82	35,03±1,58
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	388±9,5	360±9,2 ***	382±9,5	382±9,6	385±9,9	387±9,9	386±9,5	387±9,1
УОК, (мл)	0,112±0,004	0,106±0,005	0,115±0,006	0,109±0,007	0,112±0,005	0,118±0,006	0,114±0,005	0,112±0,006
МОК, (мл/мин)	43,42±1,34	38,34±1,55 ***	44,00±1,62	41,69±2,43	43,19±1,52	45,76±1,78	44,18±1,66	43,33±1,87

**Продолжение таблицы 4.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	384±8,3	352±6,8 ***	373±7,7	377±8,0	382±7,9	379±7,2	382±7,7	378±7,3
УОК, (мл)	0,130±0,005	0,138±0,006	0,139±0,005	0,133±0,007	0,129±0,006	0,136±0,005	0,143±0,007	0,145±0,007
МОК, (мл/мин)	49,97±2,73	48,50±2,39	51,98±2,51	49,94±3,16	49,33±3,04	51,43±2,51	54,52±2,79	54,81±3,28
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	374±9,8	345±9,6 ***	373±10,7	371±10,2	373±10,3	373±9,6	374±9,9	373±10,4
УОК, (мл)	0,135±0,004	0,131±0,004	0,140±0,004	0,139±0,006	0,147±0,006	0,148±0,005	0,150±0,005	0,148±0,005
МОК, (мл/мин)	50,46±1,32	45,23±1,78 **	52,07±1,54	51,45±2,25	54,83±2,65	55,21±2,07	55,94±1,93	55,31±2,02
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	341±4,7	316±4,7 ***	339±4,7	338±4,9	339±5,1	339±5,0	340±5,1	338±5,4
УОК, (мл)	0,183±0,007	0,183±0,008	0,191±0,009	0,191±0,008	0,188±0,008	0,188±0,008	0,187±0,008	0,193±0,008
МОК, (мл/мин)	62,63±3,93	57,61±3,71	64,81±4,30	64,57±4,25	63,83±4,09	63,78±4,17	63,42±4,13	65,33±4,30

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

Правосторонняя стимуляция пороговым током у взрослых крыс вызывает достоверное урежение сердцебиений (с  $341 \pm 4,7$  до  $316 \pm 4,7$  уд/мин) ( $p < 0,001$ ), при этом УОК не изменяется и составляет  $0,183 \pm 0,008$  мл. К 30 с. ЧСС восстанавливается и в последующем не изменяется. В ходе дальнейшего эксперимента УОК постепенно увеличивается и к 15 мин равняется  $0,193 \pm 0,008$  мл, что на 5,4% выше исходного показателя.

Таким образом, правосторонняя стимуляция пороговым током у контрольных крыс вызывает достоверные урежения частоты сердцебиений ( $p < 0,001$ ) во всех исследуемых возрастных группах животных, при этом наблюдается разная динамика УОК. У крысят молочного периода развития (14-ти и 21-дневные) во время стимуляции не наблюдается существенных изменений объема сердечного выброса. Начиная с 28-дневного возраста проявляется отрицательная инотропная реакция на стимуляцию БН, подобная реакция характерна и 42-дневным животным. Наиболее интересная динамика УОК свойственна 56-дневным крысам, у них проявляется положительная инотропная реакция на стимуляцию БН, которая однако не наблюдается у 70-дневных животных. По-видимому, данная реакция УОК на стимуляцию БН у 56-дневных крыс связана с активацией эндокринной системы в пубертатном периоде развития (Држевецкая И.А., 1987; Wheatley A.M. et al., 1990; Schleiffer R. et al., 1991; Heckman M., Zimmer H.G., 1992; Zimmer H.G. et al., 1995; Segal J. et al., 1996). У взрослых крыс во время правосторонней стимуляции на фоне достоверного урежения ЧСС, УОК не изменяется, что вероятно, определяется асимметрией влияния БН на силу и частоту сердечных сокращений в данном возрасте (Новак Ю.В., 1941; Ситдигов Ф.Г., 1974; Зефилов Т.Л., Самигуллина М.С., 1988; Миннахметов Р.Р., 1999; Levy M.N., 1989). При достоверном урежении ЧСС и разнонаправленной динамики УОК в момент стимуляции правого БН пороговым током, наблюдается однонаправленная реакция МОК, которая в момент стимуляции снижается во всех исследуемых возрастах, достигая достоверных изменений у 28-ми, 42-х и 70-ти дневных крыс (табл. 4).

Достоверные изменения параметров вариационной пульсограммы, отражающих состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической (АМо) нервной системы, наблюдающиеся при стимуляции БН ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют об усилении парасимпатических и ослаблении симпатических нервных влияний. В последующем, данные параметры быстро восстанавливаются к 30 с. и в последующем существенно не изменяются.

Правосторонняя стимуляция БН пороговым током во всех исследуемых возрастах приводит достоверному урежению ЧСС и снижению МОК, при этом наблюдается разнонаправленная динамика УОК, который в 28-ми, 42-х дневном возрасте снижается, а 56-ти дневном – повышается, в остальных исследуемых возрастах существенно не изменяется, но эти изменения УОК не достигают достоверности.

#### **3.4.2. Эффект стимуляции правого вагуса у 20 недельных крыс**

Для изучения влияния эффекта стимуляции вагуса на вариабельность сердечного ритма были проведены серии экспериментов со стимуляцией правого блуждающего нерва животных разного возраста.

Электрическая стимуляция вагуса на взрослых крысах вызывала достоверное увеличение среднего кардиоинтервала в среднем на 98 % ( $p < 0,05$ ). При этом наблюдалось достоверное увеличение значений  $\delta$  и  $\Delta X$  в 30 раз ( $p < 0,05$ ), уменьшение значений АМо в 3,5 раза, ИН в 90 раз, ИВР в 53 раза, ПАПР в 5 раз, ВПР в 25 раз. Подобная динамика свидетельствует о выраженном смещении вегетативного гомеостаза в сторону выраженного преобладания парасимпатического канала регуляции деятельности сердца.

Во время стимуляции правого вагуса было зафиксировано увеличение длительности интервала Р-Q в среднем на 31% от исходного значения, зубца Р в среднем на 76 % от исходного значения, зубца Т в среднем на 42 % от исходного значения. Следует отметить, что R- R интервал увеличивался, в первую очередь, вследствие увеличения, в среднем на 138% от исходного значения, дли-



тельности интервала Т-Р. Соотношение интервалов Р- Q/R-R и Q-T/R-R уменьшались, а отношение Т-Р/R-R несколько увеличивалось, в среднем на 20 %.

Стимуляция правой блуждающей нерва у взрослых крыс приводила к увеличению ударного объема крови в среднем на 47 %. Необходимо отметить, что если сердечный ритм после завершения стимуляции правой вагуса восстанавливался в течении нескольких секунд, то УОК восстанавливался до исходного значения лишь через 4 минуты.

### **3.4.3. Эффект стимуляции правого вагуса у 3 недельных крысят**

Электрическая стимуляция правого вагуса до введения ZD-7288 животным в возрасте 21 день приводила к достоверному урежению сердечной деятельности. Величина  $X_{ср}$  во время стимуляции составляла в среднем на 327 % от исходного значения. Изменения параметров вариационной пульсограммы свидетельствуют о явной активации парасимпатического канала регуляции сердечной деятельности. Наблюдалось достоверное увеличение значений  $\Delta X$ ,  $\delta$  ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), уменьшение значений АМо (в среднем 7,6 раза) ( $p < 0,001$ ), ИН ( $p < 0,01$ ), ПАПР ( $p < 0,001$ ), ИВР ( $p < 0,01$ ), ВПР ( $p < 0,01$ ).

При стимуляции правого вагуса у 3-х недельных крысят длительность интервала Т-Р достоверно увеличивалась в среднем в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось увеличение длительности и остальных интервалов и зубцов электрокардиограммы. Значение ударного объема крови достоверно увеличивалось в среднем на 72 % от исходного значения ( $p < 0,01$ ), через 3 минуты наблюдалось восстановление значения УОК до исходного.

### **3.4.4. Эффект стимуляции правого вагуса у 1 недельных крысят**

Электрическая стимуляция правого блуждающего нерва новорожденных животных приводила к достоверному увеличению среднего кардиоинтервала в среднем на 204 % от исходного значения ( $p < 0,01$ ). При анализе динамики параметров вариационной пульсограммы было зафиксировано достоверное увели-

чение значений  $\delta$  и  $\Delta X$  свидетельствующие о серьезном нарушении функции автоматизма сердца. Величина  $M_0$  в среднем на 83 % превышала исходное значение. Остальные параметры вариационной пульсограммы достоверно уменьшались:  $AM_0$  в 4,4 раза, ИН в 400 раз, ИВР в 312 раз, ВПР в 107 раз, ПАПР в 6,3 раза. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о выраженном преобладании парасимпатического канала регуляции работы сердца.

При стимуляции блуждающего нерва у новорожденных крысят была зафиксирована различная степень изменений длительности интервалов и пиков электрокардиограммы. Больше всего при этом увеличивалась длительность интервала Т-Р, в среднем на 163 % от исходного значения. Длительность зубца Р увеличивалась в среднем на 90 % от исходного значения, зубца Т - на 9 % от исходного значения, а длительность интервала Р-Q уменьшалась в среднем на 7 %. Отношение длительности интервала Р-Q/R-R уменьшалось, а значения отношений Q-T/R-R и Т-Р/R-R увеличивались

При стимуляции вагуса у 1 недельных животных наблюдалось достоверное увеличение ударного объема крови в среднем на 19%. Восстановление исходного значения данного показателя наблюдалось к 5 минуте после окончания стимуляции.

Таким образом, исходя из результатов экспериментов со стимуляцией блуждающего нерва у интактных новорожденных крысят, мы можем говорить о функциональной полноценности установившихся парасимпатических тормозных влияний на сердечную деятельность крысят в этом возрасте. Об этом свидетельствует выраженное урежение сердечного ритма при электрической стимуляции правого вагуса.

#### **3.4.5. Влияние введения атропина на сердечную деятельность новорожденных крысят**

Для изучения роли М-холинорецепторов (М-ХР) в регуляции сердечной деятельности новорожденных крысят были проделаны эксперименты с внутри-

венным введением блокатора этих рецепторов атропина сульфата в расчете 0,6 мг/кг массы животного (п-7).

Введение атропина новорожденным животным приводило к некоторому уменьшению значения  $X_{ср}$  с  $282,2 \pm 22,2$  мс до  $271,4 \pm 25,06$  мс на 1 минуте после введения, через 15 минут  $X_{ср}$  восстанавливался до  $282,8 \pm 22$  мс. При этом, в течение первых минут после введения атропина, наблюдалось некоторое увеличение значений  $\delta$  с  $1,04 - 0,27$  мс до  $1,58 \pm 0,12$  мс и  $\Delta X$  с  $5,00 \pm 0,83$  мс до  $6,4 \pm 1,4$  мс. Значения остальных параметров вариационной пульсограммы (АМо, ПАПР, ВПР, ИВР, ИН) уменьшались в течение одной минуты и практически восстанавливались к 15 минуте после введения блокатора М-ХР. Так значение АМо к 1 минуте после введения атропина уменьшалось с  $44 \pm 4,04$  % до  $36 \pm 5,0$  %, к 5 минуте несколько увеличивалось до  $39,2 \pm 3,4$  %, а к 15 минуте некое значение показателя восстанавливалось ( $43,6 \pm 2,7$  %).

При введении атропина 1 недельным животным наблюдалось уменьшение длительности интервала Т-Р с  $155,2 \pm 16,37$  мс до  $137,8 \pm 9,7$  мс, зубца Р с  $33,6 \pm 8,1$  мс до  $23,2 \pm 3,9$  мс. Длительность интервала Р- Q увеличивалась с  $73,2 \pm 13,5$  мс до  $81,6 \pm 1,2$  мс к 15 минуте после введения блокатора. Внутривенное введение атропина практически не изменяло значений ударного объема крови новорожденных крысят.

Стимуляция правого блуждающего нерва на фоне блокады М-ХР не изменяла значения среднего кардиоинтервала. При этом наблюдалось незначительное увеличение значения  $\Delta X$  с  $6,8 \pm 3,3$  мс до  $7,6 \pm 3,9$  мс и значения  $\delta$  с  $1,8 \pm 0,3$  мс до  $2,04 \pm 0,7$  мс. Значения ИН, ИВР, АМо не изменялись. Значение ВПР незначительно увеличивалось, а значения ПАПР несколько уменьшались.

При стимуляции вагуса новорожденных крыс на фоне инактивированных М-холинорецепторов как и при стимуляции интактных крысят, увеличивалась длительность интервала Т-Р с  $148,4 \pm 9,8$  мс до  $165,8 \pm 29,4$  мс, зубца Р с  $32,8 \pm 5,5$  мс до  $36,6 \pm 7,8$  мс. Длительность интервала Р-Q уменьшалась с  $80,8 \pm 1,15$  мс до  $69,6 \pm 11,6$  мс, зубца Т с  $68,2 \pm 4,3$  мс до  $61,2 \pm 10,7$  мс.

Интересно отметить, что стимуляция правого вагуса приводила к одинаковому изменению УОК, как до введения атропина с  $0,0327 \pm 0,005$  мл до  $0,0367 \pm 0,006$  мл, так и после введения блокатора с  $0,0325 \pm 0,007$  мл до  $0,0367 \pm 0,009$  мл. Полученные результаты свидетельствуют против участия системы М-ХР в регуляции ударного объема новорожденных крысят.

Последовательная ваготомия на фоне атропина новорожденным животным вызывала плавное урежение сердечного ритма. К 30 минуте после перерезки правого вагуса значение  $X_{ср}$  увеличивалось с  $293,6 \pm 25,3$  мс до  $304,4 \pm 26,1$  мс, значение  $\Delta X_{ср}$  с  $4,2 \pm 0,7$  мс до  $4,8 \pm 0,4$  мс, к 30 минуте после перерезки левого блуждающего нерва значение  $X_{ср}$  увеличивалось до  $313,6 \pm 32$  мс,  $\Delta X$  - до  $5,6 \pm 1,2$  мс. Значение  $\delta$  после правосторонней ваготомии несколько увеличивалось с  $0,96 \pm 0,25$  мс до  $1,3 \pm 0,13$  мс, левосторонняя перерезка вагуса практически не изменяла значение  $\delta$ . Значения других параметров вариационной пульсограммы (ИН, ВПР, ИВР, ПАПР) после правосторонней ваготомии несколько уменьшались, а после левосторонней перерезки вагуса незначительно увеличивались. Так значение ВПР к 30 минуте после перерезки правой вагуса уменьшалось с  $1083 \pm 279$  усл.ед. до  $783 \pm 106$  усл.ед., а к 30 минуте после левосторонней перерезки увеличивалось до  $845 \pm 256$  усл. ед.

Последовательная ваготомия приводила к незначительному увеличению длительности интервала Т-Р ЭКГ со  $153,4 \pm 12,2$  мс до  $165 \pm 14,9$  мс, PQ с  $82,6 \pm 2,1$  мс до  $89,6 \pm 2,9$  мс, зубца Т с  $81,4 \pm 3,1$  мс до  $88,8 \pm 5,3$  мс. Длительность зубца Р не изменялась.

Правосторонняя ваготомия после введения атропина практически не изменяла значений УОК у новорожденных крысят. Перерезка левого вагуса к 5 минуте приводила к некоторому увеличению значения УОК (с  $0,0359 \pm 0,008$  мл до  $0,0371 \pm 0,008$  мл), через 30 минут УОК снижался до  $0,0339 \pm 0,008$  мл.

На основании экспериментов с введением атропина 1 недельным животным, можно говорить об участии М-ХР в регуляции сердечной деятельности в этом возрасте. Полученные результаты подтверждают наличие вагусной регуляции сердечного ритма новорожденных крысят.

Наличие выраженного урежения сердечной деятельности при стимуляции вагуса у новорожденных крысят также подтверждают важную роль парасимпатических воздействий на деятельность сердца в этом возрасте. Отсутствие эффекта стимуляции после введения М-холиноблокатора свидетельствует о том, что экстренное торможение сердца при активации парасимпатических преганглионаров, как и у животных других возрастов, осуществляется при активации М-холинорецепторов.

По-видимому, блокада М-ХР не оказывает влияния на изменения ударного объема крови, поскольку не наблюдалось изменение УОК при введении атропина, стимуляция правого блуждающего нерва на фоне атропина также не приводила к изменениям УОК.

### **3.4.6. Влияние стимуляции левого блуждающего нерва на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе**

В момент стимуляции левого БН пороговым током у 14-дневных крысят наблюдается кратковременное достоверное снижение ЧСС с  $369 \pm 4,6$  до  $346 \pm 2,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с быстрым восстановлением к 30 с. УОК во время стимуляции увеличивается на 6,3% и составляет  $0,024 \pm 0,001$  мл. К 30 с. наблюдается дальнейшее увеличение УОК до  $0,025 \pm 0,001$  мл, с последующим восстановлением к 1 мин до исходного значения.

У 21-дневных животных левосторонняя стимуляция пороговым током вызывает кратковременное снижение ЧСС с  $401 \pm 4,9$  уд/мин на 9% ( $p < 0,001$ ), при этом УОК не изменяется (табл. 5).

Во время достоверного урежения ЧСС с  $390 \pm 6,0$  уд/мин до  $356 \pm 8,0$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) в момент стимуляции левого вагуса у 28-дневных крысят наблюдается некоторое снижение УОК, с последующим его восстановлением к 30 с. Полное восстановление ЧСС в данном возрасте происходит только к 15 мин.

Левосторонняя стимуляция пороговым током у 42-дневных крыс вызывает кратковременное урежение ЧСС с  $386 \pm 10,3$  уд/мин до  $355 \pm 9,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и некоторое увеличение УОК, с последующем его восстановлением к концу эксперимента.

У 56 дневных крыс стимуляция левого БН вызывает кратковременное достоверное снижение ЧСС с  $382 \pm 7,7$  уд/мин на 7,8% ( $p < 0,001$ ). На протяжении всего эксперимента существенных изменений УОК не наблюдается.

В момент стимуляции левого БН пороговым током у 70-дневных крыс с одновременным урежением сердцебиений с  $370 \pm 9,9$  уд/мин до  $344 \pm 8,4$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), уменьшается и УОК с  $0,150 \pm 0,007$  до  $0,139 \pm 0,004$  мл. К 30 с. после прекращения стимуляции, наблюдается восстановление данных показателей и в ходе данного эксперимента они существенно не изменяются.

Левосторонняя стимуляция пороговым током у взрослых крыс вызывает достоверное снижение ЧСС (с  $341 \pm 6,1$  до  $317 \pm 6,1$  уд/мин) ( $p < 0,001$ ) и УОК (с

Таблица 5.

Реакция на пороговую стимуляцию левого блуждающего нерва  
у крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	369±4,6	346±2,9 ***	366±4,6	367±4,8	366±5,1	369±4,7	368±3,8	366±4,4
УОК, (мл)	0,023±0,000	0,024±0,001	0,025±0,001	0,023±0,001	0,024±0,001	0,022±0,001	0,024±0,001	0,023±0,001
МОК, (мл/мин)	8,47±0,19	8,43±0,57	9,17±0,43	8,55±0,34	8,64±0,23	8,20±0,19	8,98±0,28	8,51±0,26
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	401±4,9	365±3,8 ***	391±6,0	393±6,7	399±5,0	393±6,2	392±6,6	393±6,3
УОК, (мл)	0,059±0,005	0,059±0,005	0,059±0,006	0,058±0,005	0,061±0,006	0,061±0,005	0,059±0,005	0,061±0,005
МОК, (мл/мин)	23,47±1,88	21,56±2,07	23,13±2,49	22,90±1,98	24,35±2,30	24,07±2,02	23,05±1,84	23,79±2,08
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	390±6,0	356±8,0 ***	366±8,1 ***	370±8,4 ***	376±8,5	379±8,2	384±7,5	385±6,8
УОК, (мл)	0,085±0,004	0,081±0,003	0,087±0,005	0,083±0,005	0,086±0,004	0,088±0,004	0,088±0,004	0,087±0,003
МОК, (мл/мин)	32,93±1,69	28,88±1,57 ***	31,92±2,20	30,74±2,16	32,46±1,83	33,44±1,74	33,80±1,86	33,28±1,49
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	386±10,3	355±9,9 ***	377±10,3	377±10,3	379±9,7	384±9,4	390±10,5	388±9,8
УОК, (мл)	0,114±0,007	0,116±0,005	0,117±0,009	0,113±0,008	0,118±0,006	0,118±0,006	0,119±0,005	0,115±0,005
МОК, (мл/мин)	44,17±2,29	41,29±1,98	43,98±3,01	42,51±2,63	44,59±1,91	45,21±1,95	46,51±1,74	44,78±1,84

**Продолжение таблицы 5.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	382±7,7	352±5,8 ***	374±7,8	376±8,0	379±7,8	380±7,2	382±7,7	383±7,9
УОК, (мл)	0,133±0,007	0,131±0,008	0,134±0,006	0,131±0,006	0,130±0,008	0,132±0,007	0,135±0,006	0,136±0,008
МОК, (мл/мин)	50,62±3,34	46,28±3,02	50,10±2,91	49,47±2,86	49,40±3,27	50,19±3,14	51,64±2,83	52,06±3,51
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	370±9,9	344±8,4 ***	367±10,2	365±10,1	367±10,1	370±10,5	367±10,0	370±10,4
УОК, (мл)	0,150±0,007	0,139±0,004	0,152±0,008	0,149±0,008	0,148±0,008	0,150±0,006	0,150±0,008	0,143±0,008
МОК, (мл/мин)	55,42±2,11	47,82±1,73 ***	55,91±2,64	54,46±2,96	54,47±2,76	55,58±2,08	54,96±2,72	52,75±2,39
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	341±6,1	317±6,1 ***	338±6,5	336±6,4	339±6,0	339±5,9	339±5,9	340±5,9
УОК, (мл)	0,195±0,008	0,176±0,010 **	0,180±0,010	0,189±0,010	0,189±0,009	0,190±0,009	0,197±0,009	0,196±0,008
МОК, (мл/мин)	66,35±5,08	55,77±4,53 ***	60,64±5,12	63,45±5,29	64,21±5,22	64,38±5,25	66,72±5,38	66,65±5,18

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001



0,195±0,008 до 0,176±0,010 мл) ( $p<0,01$ ). В последующем ЧСС быстро восстанавливается к 30 с., а УОК только к концу эксперимента.

Таким образом, в отличие от правосторонней стимуляции, во время левосторонней стимуляции БН у 70-ти и у взрослых крыс на фоне достоверного снижения ЧСС, снижается и УОК, достигая достоверных изменений у взрослых крыс. Данный факт еще раз подтверждает асимметрию влияния БН на деятельность сердца, указывая, что регуляция инотропной функции сердца в большей степени осуществляется левым БН, и асимметрия начинает проявляться в пубертатном возрасте. Во время стимуляции левого вагуса наблюдается снижение МОК, достигая достоверных изменений у 28-ми, 70-ти дневных и у взрослых крыс ( $p<0,001$ ), с последующим быстрым восстановлением.

Достоверные изменения параметров вариационной пульсограммы, отражающих состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической (АМо) нервной системы, наблюдаются в момент стимуляции левого БН, значения которых восстанавливаются к 30 с. и в последующем практически не изменяются.

Следовательно, и у растущих крыс, как и у собак, наблюдается гетерохронное становление влияния правого и левого блуждающего нерва на ЧСС и УОК. Отрицательный хронотропный эффект при стимуляции правого блуждающего нерва обнаружен у 14-дневных крысят, а отрицательный инотропный эффект начиная с 28-дневного возраста.

#### **3.4.7. Влияние одномоментной стимуляции обоих блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе**

В литературе нам не встретилось исследования с одномоментной двусторонней стимуляцией обоих блуждающих нервов у растущих крыс и поэтому на наш взгляд данная серия экспериментов представит научный интерес.

У 14-дневных животных одномоментная двусторонняя стимуляция БН пороговым током вызывает достоверное снижение ЧСС с  $372\pm4,2$  до  $348\pm4,4$  уд/мин ( $p<0,001$ ) и некоторое увеличение УОК, с последующим их быстрым восстановлением к 30 с.

Во время двусторонней стимуляции БН у 21-дневных крысят пороговым током наблюдается достоверное снижение ЧСС с  $392\pm7,8$  до  $357\pm9,1$  уд/мин

( $p < 0,001$ ) с последующим восстановлением к 30 с. до  $383 \pm 8,8$  уд/мин. УОК в момент стимуляции не изменяется, однако к 30 с. наблюдается некоторое его увеличение, с последующим восстановлением к 1 мин.

Одномоментная стимуляция БН у 28-дневных животных приводит к урежению ЧСС на 8,9% ( $p < 0,001$ ) и снижению УОК на 4,2%, с последующим быстрым восстановлением данных показателей к 30 с.

На фоне достоверного снижения ЧСС во время одномоментной стимуляции БН пороговым током у 42-дневных крыс с  $382 \pm 11,8$  до  $354 \pm 11,5$  уд/мин наблюдается снижение УОК с  $0,121 \pm 0,008$  до  $0,109 \pm 0,006$  мл, с последующим плавным восстановлением обоих показателей (табл. 6).

Двусторонняя стимуляция БН у 56-дневных крыс вызывает достоверное снижение ЧСС на 8,5% (с  $387 \pm 10,3$  до  $354 \pm 8,9$  уд/мин) и незначительное увеличение УОК на 1,3%, с дальнейшим увеличением к 30 с. регистрации на 5,4% по сравнению с исходными значениями и равняется  $0,143 \pm 0,005$  мл. После прекращения стимуляции наблюдается быстрое восстановление ЧСС к 30 с. УОК в ходе всего эксперимента сохраняется выше исходного уровня и его восстановление не наблюдается и к 15 мин.

У 70-дневных крыс одномоментная стимуляция обоих БН приводит к снижению ЧСС с  $372 \pm 8,6$  до  $345 \pm 6,7$  уд/мин и некоторому увеличению УОК, с последующим быстрым восстановлением обоих показателей (табл. 6).

Одномоментная стимуляция обеих БН пороговым током у взрослых крыс вызывает кратковременное урежение сердцебиений с  $345 \pm 4,2$  до  $321 \pm 3,9$  уд/мин и незначительное снижение УОК с последующим восстановлением к 30с.

Таким образом, одномоментная стимуляция обоих БН вызывает урежение ЧСС у всех исследуемых возрастов. При этом у 14-дневных крыс на стимуляцию проявляется положительная инотропная реакция. У 28-ми и 42-дневных наблюдается снижение УОК, что подтверждает переломный возраст позднего молочного и предпубертатного периода развития в становлении регуляции сердца. У крыс пубертатного периода развития (56-дневные), у половозрелых (70-дневные) и у взрослых животных в момент стимуляции в динамике УОК не наблюдается существенных изменений.

Таблица 6.

Реакция на двустороннюю стимуляцию блуждающих нервов  
у крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	372±4,2	348±4,4 ***	373±4,5	375±4,4	372±4,1	374±3,9	373±3,9	370±3,8
УОК, (мл)	0,023±0,001	0,024±0,001	0,023±0,001	0,023±0,001	0,023±0,001	0,022±0,001	0,024±0,001	0,022±0,001
МОК, (мл/мин)	8,39±0,33	8,25±0,43	8,53±0,34	8,60±0,39	8,71±0,30	8,21±0,37	8,81±0,40	8,31±0,39
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	392±7,8	357±9,1 ***	383±8,8	383±8,5	385±8,1	388±7,9	390±8,3	389±8,6
УОК, (мл)	0,056±0,006	0,056±0,006	0,061±0,006	0,057±0,005	0,059±0,005	0,057±0,006	0,059±0,005	0,058±0,006
МОК, (мл/мин)	22,00±2,16	19,88±1,94	23,40±2,08	21,88±1,83	22,61±1,75	22,20±2,12	22,83±1,87	22,76±2,13
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	386±9,1	351±9,2 ***	372±9,6	371±9,3	375±8,1	384±8,3	384±8,4	388±8,6
УОК, (мл)	0,082±0,003	0,079±0,004	0,083±0,004	0,082±0,004	0,083±0,004	0,088±0,004	0,089±0,004	0,083±0,004
МОК, (мл/мин)	31,82±1,80	27,76±2,08 **	30,98±2,05	30,41±2,08	31,03±1,88	33,90±1,94	33,97±1,84	32,31±1,98
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	382±11,8	354±11,5 ***	374±11,0	374±11,1	383±10,9	383±10,9	384±10,0	383±10,4
УОК, (мл)	0,121±0,008	0,109±0,006	0,114±0,010	0,118±0,008	0,111±0,006	0,122±0,006	0,116±0,004	0,116±0,006
МОК, (мл/мин)	46,44±2,95	38,75±2,12 ***	42,80±3,52	44,12±2,92	42,58±2,13	46,93±2,30	44,52±1,69	44,44±2,02

**Продолжение таблицы 6.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	387±10,3	354±8,9 ***	383±9,6	383±9,9	385±10,0	386±9,8	388±10,1	387±9,7
УОК, (мл)	0,136±0,006	0,138±0,008	0,143±0,005	0,131±0,007	0,144±0,008	0,139±0,007	0,144±0,008	0,141±0,006
МОК, (мл/мин)	52,60±2,49	48,75±2,41	54,85±2,29	50,20±2,61	55,57±3,49	53,61±2,81	56,01±3,24	54,64±2,46
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	372±8,6	345±6,7 ***	377±9,1	374±9,6	372±9,3	371±9,2	374±9,1	373±9,3
УОК, (мл)	0,149±0,008	0,151±0,008	0,149±0,008	0,150±0,008	0,151±0,008	0,151±0,009	0,148±0,009	0,151±0,008
МОК, (мл/мин)	55,41±2,88	52,05±2,60	56,27±2,93	56,30±2,92	56,18±2,94	56,12±2,96	55,38±2,96	56,54±2,72
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	345±4,2	321±3,9 ***	341±4,2	340±4,4	344±4,6	345±4,6	347±4,7	348±4,6
УОК, (мл)	0,195±0,006	0,193±0,009	0,195±0,008	0,194±0,006	0,199±0,006	0,194±0,007	0,196±0,006	0,201±0,007
МОК, (мл/мин)	67,45±4,61	61,83±4,67	66,57±4,63	66,15±4,48	68,27±4,66	66,85±4,64	67,93±4,73	69,78±4,99

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,001

### **3.5. Изменение показателей сердечной деятельности крыс различного возраста при двусторонней перерезке блуждающих нервов**

Для выявления роли эфферентных нервных волокон, проходящих в составе блуждающих нервов, были проведены серии экспериментов с одномоментной электрической стимуляцией дистальных отрезков предварительно перерезанных БН.

Одномоментная перерезка обоих БН у 14-дневных крыс вызывает учащение сердцебиений с  $364 \pm 3,3$  до  $377 \pm 3,9$  уд/мин к мин ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 10 мин. После перерезки БН у 2-х недельных не наблюдается существенных изменений УОК (табл. 7).

Двусторонняя ваготомия у 21-дневных крыс приводит к достоверному повышению ЧСС которая к 3 мин достигает  $444 \pm 7,6$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), что на 13,6% выше исходного значения. В дальнейшем происходит постепенное снижение ЧСС, но полного ее восстановления не наблюдается и в конце эксперимента. После ваготомии наблюдается незначительное снижение УОК, с последующем постепенным восстановлением к 15 мин.

После ваготомии у 28-дневных крыс наблюдается увеличение ЧСС к 3 мин на 16,1% и ее значение равняется  $448 \pm 11,6$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с дальнейшим восстановлением к 15 мин. УОК у 28-дневных крыс составляет  $0,085 \pm 0,005$  мл и после перерезки БН не наблюдается существенных изменений данного показателя.

Одномоментная перерезка БН у 42-дневных крыс приводит к выраженному увеличению ЧСС с  $384 \pm 10,3$  до  $460 \pm 9,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), при этом наблюдается уменьшение УОК на 10,6% ( $p < 0,01$ ). К концу эксперимента УОК восстанавливается, а ЧСС сохраняется немного выше исходного показателя.

У 56-дневных крыс после ваготомии ЧСС повышается на 17,7% составляет  $446 \pm 6,5$  уд/мин. В последующем и на 15 мин не наблюдается восстановления данного показателя. После перерезки обоих БН УОК постепенно снижается и на 3 мин равняется  $0,123 \pm 0,007$  мл, что достоверно ниже первоначального

Таблица 7.

Реакция на двустороннюю перерезку блуждающих нервов у крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	364±3,3	369±4,0	376±3,9 **	377±3,9 ***	373±3,9 **	364±4,7	357±5,6
УОК, (мл)	0,024±0,001	0,023±0,0003	0,023±0,001	0,023±0,001	0,024±0,001	0,024±0,001	0,025±0,001
МОК, (мл/мин)	8,65±0,24	8,49±0,14	8,57±0,26	8,58±0,30	9,08±0,27	8,72±0,29	9,06±0,26
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	391±8,5	427±7,6 ***	441±7,7 ***	444±7,6 ***	441±7,1 ***	423±8,2 **	417±7,8 **
УОК, (мл)	0,060±0,005	0,054±0,005	0,053±0,005	0,052±0,005	0,052±0,005	0,055±0,005	0,060±0,006
МОК, (мл/мин)	23,31±2,09	23,02±2,39	23,52±2,23	23,10±2,20	22,92±2,37	23,19±2,23	25,01±2,56
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	385±8,3	430±11,7 ***	446±11,5 ***	448±11,6 ***	438±9,5 ***	418±9,8 **	408±8,7 *
УОК, (мл)	0,085±0,005	0,082±0,005	0,078±0,004	0,082±0,004	0,082±0,004	0,088±0,004	0,088±0,004
МОК, (мл/мин)	32,81±2,10	35,19±2,54	34,97±2,22	36,61±2,41	36,02±2,24	36,90±2,25	35,99±2,14
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	384±10,3	428±5,1 **	455±8,7 ***	460±9,5 ***	457±8,2 ***	449±7,7 ***	441±8,1 ***
УОК, (мл)	0,112±0,005	0,108±0,009	0,100±0,005 **	0,103±0,008	0,107±0,007	0,112±0,008	0,110±0,008
МОК, (мл/мин)	42,98±1,95	46,27±3,86	45,60±3,27	47,26±3,91	48,96±3,48 *	50,29±4,01 *	48,55±3,29

**Продолжение таблицы 7.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	379±9,6	425±6,2 ***	441±6,2 ***	446±6,5 ***	444±6,7 ***	437±6,9 ***	432±7,3 ***
УОК, (мл)	0,136±0,006	0,127±0,007	0,124±0,005 *	0,123±0,006 *	0,128±0,008	0,134±0,007	0,139±0,007
МОК, (мл/мин)	51,42±2,31	53,74±2,44	54,82±2,26	54,95±3,02	56,70±3,40	58,59±2,81 **	59,81±3,31 **
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	370±10,2	405±8,7 ***	422±7,2 ***	427±5,1 ***	426±8,8 ***	421±8,4 ***	418±8,6 ***
УОК, (мл)	0,144±0,008	0,144±0,007	0,138±0,007	0,142±0,007	0,146±0,007	0,156±0,006	0,163±0,008 **
МОК, (мл/мин)	53,41±2,88	58,42±2,58	58,21±2,75	60,63±2,97 **	62,36±2,83 **	65,65±2,74 ***	68,15±2,88 ***
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	347±5,4	359±3,9 *	362±3,5 **	363±3,1 ***	361±3,2 **	353±3,8	349±4,0
УОК, (мл)	0,199±0,010	0,186±0,011	0,190±0,009	0,192±0,009	0,194±0,010	0,197±0,010	0,204±0,010
МОК, (мл/мин)	68,92±6,93	66,85±6,65	68,84±6,39	69,79±6,58	70,14±6,67	69,65±6,51	71,13±6,59

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

уровня на 9,2%( $p<0,05$ ). В последующем, к концу эксперимента наблюдается постепенное восстановление данного показателя.

Двусторонняя перерезка обоих БН у 70-дневных крыс приводит к увеличению ЧСС на 15,6% и к 3 мин равняется  $427\pm 5,1$  уд/мин, с последующим некоторым снижением к концу эксперимента до  $418\pm 8,6$  уд/мин (табл. 7). После двусторонней ваготомии происходит некоторое снижение УОК, а в дальнейшем повышается и на 15 мин становится выше исходного показателя на 12,3% ( $p<0,01$ ).

Одномоментная двусторонняя ваготомия у взрослых крыс вызывает достоверное увеличение ЧСС, с последующим восстановлением к 15 мин. После перерезки обеих БН в динамике УОК наблюдается некоторое снижение, с последующим восстановлением к концу эксперимента.

Таким образом, одномоментная перерезка обоих БН во всех исследуемых возрастных группах животных вызывает достоверное повышение ЧСС. У крысят с 14-ти дневного возраста УОК после одномоментной двусторонней ваготомии не изменяется, а у животных 21-го – 120-дневного возраста снижается, с последующим восстановлением к концу эксперимента. В динамике УОК половозрелых крыс 70-ти дневного возраста двусторонняя ваготомия к концу эксперимента вызывает достоверное увеличение УОК.

После двусторонней ваготомии во всех исследуемых возрастных группах животных происходит выраженное снижение  $\Delta X$  и повышение АМо, которые свидетельствуют об усилении симпатических и ослаблении парасимпатических нервных влияний.

### **3.6. Чувствительность сердца растущих крыс на стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов**

Во время стимуляции эфферентных волокон БН током пороговой силы у 14-дневных крыс наблюдается снижение ЧСС на 7,9% ( $p<0,001$ ) и увеличение УОК на 3,9% и равняются  $336\pm 2,9$  уд/мин и  $0,028\pm 0,001$  мл соответственно



(табл. 8). В последующем, к 30 с. наблюдается восстановление данных показателей и в дальнейшем они практически не изменяются.

Стимуляция дистальных концов предварительно перерезанных БН у 21-дневных животных вызывает снижение ЧСС с  $429 \pm 9,0$  до  $391 \pm 9,0$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и увеличение УОК на 7%, с последующим их восстановлением к 30 с. после стимуляции. К концу эксперимента ЧСС несколько снижается и становится ниже исходного значения на 3,3% и равняется  $414 \pm 8,0$  уд/мин (табл. 8).

У 28-дневных крыс двусторонняя стимуляция дистальных концов БН пороговым током приводит к достоверному снижению ЧСС на 6,7% ( $p < 0,001$ ) и составляет  $383 \pm 10,8$  уд/мин, а УОК в момент данного экспериментального вмешательства увеличивается на 3,9% и равняется  $0,099 \pm 0,005$  мл (табл.8). В последующем, к 30 с. эти показатели восстанавливаются и в дальнейшем практически не изменяются.

Одномоментная стимуляция эфферентных волокон БН у 42-дневных крыс вызывает достоверное снижение ЧСС с  $438 \pm 9,3$  до  $400 \pm 9,0$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и увеличение УОК с  $0,104 \pm 0,005$  до  $0,116 \pm 0,010$  мл, с последующим их быстрым восстановлением к 30 с.

Во время двусторонней стимуляции дистальных концов БН пороговым током у 56-дневных крыс наблюдается кратковременное снижение ЧСС на 9,3% ( $p < 0,001$ ) и достоверное увеличение УОК с  $0,142 \pm 0,004$  до  $0,153 \pm 0,006$  мл ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, УОК постепенно восстанавливается и к 15 мин составляет  $0,139 \pm 0,005$  мл.

У 70-дневных крыс одномоментная стимуляция дистальных концов БН после ваготомии приводит к достоверному снижению ЧСС с  $419 \pm 8,7$  до  $380 \pm 8,1$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с. Во время данного экспериментального вмешательства наблюдается увеличение УОК на 6,3% и его значение равняется  $0,175 \pm 0,006$  мл, которое в дальнейшем несколько снижается, но к концу эксперимента отмечается его повышение (табл. 8).

Таблица 8.

**Реакция на двустороннюю стимуляцию дистальных концов  
блуждающих нервов у крыс различного возраста**

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	364±5,6	336±2,9 ***	363±5,3	366±5,4	363±5,4	362±5,4	357±5,9	356±5,2
УОК, (мл)	0,027± 0,001	0,028±0,001	0,027± 0,001	0,027± 0,001	0,026± 0,001	0,028± 0,001	0,027± 0,001	0,026± 0,001
МОК, (мл/мин)	9,79± 0,36	9,37±0,34	9,86± 0,30	9,73± 0,30	9,39± 0,35	9,96± 0,37	9,52± 0,41	9,26± 0,41
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	429±9,0	391±9,0 ***	424±8,1	424±8,4	420±7,9	419±7,7	416±8,2	414±8,0
УОК, (мл)	0,058± 0,006	0,062±0,008	0,059± 0,006	0,057± 0,006	0,057± 0,006	0,059± 0,006	0,058± 0,006	0,058± 0,006
МОК, (мл/мин)	24,78± 2,99	24,16±3,05	25,11± 2,70	24,22± 2,72	23,96± 2,44	24,80± 2,72	23,94± 2,81	23,96± 2,82
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	411±9,9	383±10,8 ***	412±9,8	413±9,6	410±9,7	411±9,7	410±9,7	410±9,4
УОК, (мл)	0,095± 0,004	0,099±0,005	0,095± 0,004	0,093± 0,005	0,092± 0,005	0,092± 0,005	0,095± 0,004	0,094± 0,005
МОК, (мл/мин)	39,22± 2,33	38,02±2,63	38,97± 2,42	38,30± 2,64	37,57± 2,69	37,80± 2,61	39,14± 2,40	38,64± 2,49
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	438±9,3	400±9,0 ***	440±9,4	439±9,3	435±9,3	434±9,0	434±8,7	434±8,5
УОК, (мл)	0,104± 0,005	0,116±0,010	0,106± 0,006	0,107± 0,006	0,104± 0,007	0,108± 0,006	0,105± 0,005	0,108± 0,004
МОК, (мл/мин)	45,40± 2,49	46,54±3,95	46,46± 2,62	46,89± 2,81	45,15± 3,20	46,89± 2,90	45,58± 2,29	47,04± 1,92

**Продолжение таблицы 8.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	439±6,4	398±7,1 ***	440±6,5	440±6,4	442±6,6	441±6,2	442±6,3	442±6,2
УОК, (мл)	0,142±0,004	0,153±0,006 *	0,148±0,004	0,141±0,005	0,144±0,004	0,143±0,004	0,138±0,005	0,139±0,005
МОК, (мл/мин)	62,29±1,99	61,02±2,56	65,24±2,24	62,24±2,32	63,79±2,07	63,18±2,09	60,85±2,48	61,48±2,67
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	419±8,7	380±8,1 ***	419±8,8	419±8,7	418±8,8	418±9,1	417±9,6	417±10,3
УОК, (мл)	0,164±0,008	0,175±0,006	0,168±0,007	0,167±0,009	0,169±0,008	0,169±0,007	0,169±0,008	0,175±0,010
МОК, (мл/мин)	68,73±2,99	66,26±2,46	70,39±2,81	70,08±3,19	70,55±3,00	70,73±2,46	70,40±2,69	72,80±2,90
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	348±6,0	324±5,5 ***	346±6,1	347±6,2	347±6,3	346±6,3	346±6,4	348±6,8
УОК, (мл)	0,207±0,015	0,204±0,015	0,206±0,015	0,200±0,013	0,204±0,015	0,204±0,014	0,204±0,014	0,205±0,013
МОК, (мл/мин)	71,93±5,64	66,25±5,41	71,14±5,63	69,43±4,97	70,72±5,58	70,54±5,20	70,57±5,47	71,58±5,36

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

Во время двусторонней стимуляции эфферентных волокон БН пороговым током у взрослых животных наблюдается достоверное снижение ЧСС на 6,9% ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с., при этом УОК существенно не изменяется.

Для получения порогового отрицательного хронотропного эффекта при стимуляции эфферентных волокон БН требуется более сильный ток, чем при стимуляции целостных нервов. Данный факт позволяет судить об участии афферентных волокон, проходящих в составе блуждающих нервов в урежении сердечбиений во время стимуляции. Вероятно, урежение сердечбиения в случае стимуляции целостных нервов связана и с активацией симпатической нервной системы, которая в свою очередь возбуждает внутрисердечные постганглионарные парасимпатические нейроны (Леви М.Н., Мартин П.Ю., 1990). Кроме того, при одномоментной двусторонней стимуляции дистальных концов БН в отличие от одномоментной двусторонней стимуляции целостных нервов, у всех исследуемых групп животных на фоне снижения ЧСС ( $p < 0,001$ ), увеличивается УОК.

При этом, параметры вариационной пульсограммы, отражающие состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической (АМо) нервной системы, в момент стимуляции достоверно изменяются ( $p < 0,001$ ), свидетельствуя об усилении активности парасимпатической ( $\Delta X$ ) и снижении деятельности симпатической (АМо) нервной системы. В последующем данные показатели быстро восстанавливаются, без дальнейших существенных изменений.

### **3.7. Изменение ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения при введении обзидана на фоне двусторонней ваготомии крыс в постнатальном онтогенезе**

Для исследования возрастных особенностей роли  $\beta$ -адренорецепторов в регуляции деятельности сердца в постнатальном онтогенезе нами была проделана серия экспериментов на ваготомированных крысах с введением обзидана.

Введение обзидана 14-дневным крысам приводит к постепенному снижению ЧСС, которая к 15 мин становится достоверно ниже исходного значения на 29,6% и составляет  $249 \pm 4,8$  уд/мин ( $p < 0,001$ ). После введения обзидана также на 13% достоверно уменьшается УОК ( $p < 0,01$ ), с последующим его восстановлением к 1 мин.

У 21-дневных крысят введение обзидана вызывает к 15 мин постепенное урежение ЧСС с  $404 \pm 6,3$  до  $299 \pm 5,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и достоверное увеличение УОК на 24,2% ( $p < 0,05$ ) (рис 5).

Введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов обзидана на фоне двусторонней ваготомии у 28-дневных крысят на 15 мин приводит к достоверному урежению ЧСС с  $416 \pm 10,6$  до  $314 \pm 7,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), при этом наблюдается повышение УОК и в конце эксперимента его значение равняется  $0,115 \pm 0,006$  мл, что выше исходного показателя на 24,3% ( $p < 0,001$ ) (табл. 9).

После введения обзидана у 42-дневных крыс к 15 мин наблюдается снижение ЧСС на 24,2% ( $p < 0,001$ ) и составляет  $336 \pm 8,3$  уд/мин, а УОК сразу после введения резко повышается на 29% ( $p < 0,01$ ) и равняется  $0,138 \pm 0,013$  мл. В дальнейшем, к 15 мин регистрации происходит некоторое его снижение, но полного восстановления не наблюдается (табл. 9).

После внутривенной инъекции обзидана у 56-дневных животных происходит достоверное урежение ЧСС на 16% ( $p < 0,001$ ) и повышение УОК с  $0,137 \pm 0,005$  до  $0,159 \pm 0,007$  мл ( $p < 0,001$ ), с последующим некоторым снижением к 15 мин (табл. 9).

У 70-дневных крыс внутривенное введение обзидана вызывает к 15 мин достоверное снижение ЧСС с  $419 \pm 9,8$  до  $346 \pm 8,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и постепенное повышение УОК с  $0,170 \pm 0,003$  до  $0,200 \pm 0,007$  мл ( $p < 0,001$ ) (табл. 9).

Введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов обзидана на фоне двусторонней ваготомии у взрослых 120-дневных крыс вызывает к 15 мин постепенное урежение ЧСС на 21,1% ( $p < 0,001$ ) и составляет  $275 \pm 6,0$  уд/мин. После введения обзидана УОК повышается к 5 мин до  $0,219 \pm 0,011$  мл, что выше исходного показателя на 11,6% ( $p < 0,05$ ), с последующим некоторым снижением к концу эксперимента.

Таблица 9.

Реакция на введение обзидана у крыс различного возраста после двусторонней ваготомии

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	354±5,8	354±5,5	342±6,5	295±6,2 ***	273±6,3 ***	252±5,1 ***	249±4,8 ***
УОК, (мл)	0,027±0,001	0,023±0,001 **	0,028±0,002	0,029±0,002	0,029±0,002	0,029±0,002	0,028±0,002
МОК, (мл/мин)	9,49±0,34	8,26±0,36 **	9,72±0,64	8,67±0,47	7,94±0,42 **	7,36±0,38 **	7,09±0,44 **
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	404±6,3	402±5,4	381±12,1 *	324±8,2 ***	310±6,8 ***	304±5,9 ***	299±5,5 ***
УОК, (мл)	0,057±0,007	0,055±0,007	0,067±0,006	0,070±0,005	0,071±0,005	0,070±0,006	0,070±0,005 *
МОК, (мл/мин)	22,93±3,15	22,04±2,92	25,67±2,46	22,54±2,06	21,86±1,79	21,15±1,75	21,06±1,65
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	416±10,6	374±9,8 **	348±8,0 ***	329±8,5 ***	324±9,1 ***	315±8,2 ***	314±7,9 ***
УОК, (мл)	0,092±0,005	0,113±0,006 **	0,116±0,006 **	0,111±0,007 *	0,113±0,005 ***	0,114±0,007 **	0,115±0,006 ***
МОК, (мл/мин)	38,47±2,47	42,38±2,86	40,31±2,52	36,65±2,65	36,47±2,23	35,96±2,44	36,06±2,31
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	444±6,7	403±7,4 ***	367±9,8 ***	351±10,5 ***	340±9,8 ***	337±8,4 ***	336±8,3 ***
УОК, (мл)	0,107±0,005	0,138±0,013 **	0,126±0,009 *	0,127±0,007 **	0,123±0,006	0,120±0,007	0,121±0,007
МОК, (мл/мин)	47,59±2,47	55,72±5,53	46,16±3,30	44,65±2,79	41,84±1,86 *	40,46±2,57 *	40,70±2,65 *

**Продолжение таблицы 9.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	444±6,2	415±8,1 **	391±9,1 ***	377±8,1 ***	376±8,1 ***	373±8,5 ***	373±8,5 ***
УОК, (мл)	0,137±0,005	0,159±0,007 ***	0,158±0,008 **	0,153±0,008 *	0,153±0,007 *	0,152±0,007 *	0,152±0,007 *
МОК, (мл/мин)	61,09±2,58	66,19±3,16	61,88±3,54	57,78±3,10	57,44±3,07	56,83±2,97	56,63±2,98
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	419±9,8	388±8,5 ***	368±8,1 ***	357±8,9 ***	354±8,6 ***	349±8,4 ***	346±8,9 ***
УОК, (мл)	0,170±0,003	0,188±0,005 **	0,195±0,006 ***	0,194±0,007 ***	0,194±0,006 ***	0,194±0,007 ***	0,200±0,007 ***
МОК, (мл/мин)	71,38±2,13	72,85±2,68	71,57±2,68	69,20±2,85	68,41±2,81	67,62±2,99	69,25±3,08
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	349±6,2	310±5,7 ***	295±5,6 ***	289±6,2 ***	283±6,1 ***	277±6,2 ***	275±6,0 ***
УОК, (мл)	0,197±0,008	0,193±0,007	0,206±0,010	0,207±0,010	0,219±0,011 *	0,213±0,013	0,202±0,011
МОК, (мл/мин)	68,65±2,70	59,74±2,78	60,71±3,03	60,02±2,95	62,07±3,29	58,99±3,92 *	55,71±3,27 **

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

Таким образом, введение неспецифического блокатора  $\beta$  - адренорецепторов обзидана на фоне перерезанных БН у всех исследуемых групп животных вызывает достоверное снижение ЧСС, продолжающееся до 10-15 мин регистрации, свидетельствуя о важном значении этих рецепторов в механизмах регуляции деятельности сердца. Более выраженное урежение ЧСС на введение препарата наблюдается у крыс молочного периода развития, что вероятно связано с повышенной чувствительностью  $\beta$ -адренорецепторов растущих крысят при низкой их плотности (Fraser J. et al., 1981; Fleisch J.H., 1981; Stiles G.L., 1984). После внутривенной инъекции обзидана в бедренную вену на фоне снижения ЧСС наблюдается увеличение УОК.

### **3.8. Чувствительность сердца крыс различного возраста на пороговую стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов на фоне блокады $\beta$ -адренорецепторов**

Согласно литературным данным (Agostini E. et al., 1957) в БН количество афферентных волокон 14-15 раз больше эфферентных, кроме того в составе БН у крыс имеется до 48% симпатических проводников (Белоусов Р.В., 1994). Данная серия со стимуляцией эфферентных волокон предварительно перерезанных БН на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов, позволит выявить роль адренергических влияний в момент стимуляции.

Во время стимуляции пороговым током эфферентных волокон БН у 14-дневных крысят на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов обзиданом наблюдается достоверное снижение ЧСС на 7,1% и уменьшение УОК на 17,7% и их значения составляют  $231 \pm 5,3$  уд/мин и  $0,023 \pm 0,001$  мл соответственно. В дальнейшем, к 30 с. наблюдается полное восстановление данных показателей и в последующем они практически не изменяются.

У 21-дневных крысят двусторонняя стимуляция дистальных концов БН на фоне введения обзидана вызывает достоверное снижение ЧСС с  $297 \pm 5,8$  до  $269 \pm 6,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и уменьшение объема сердечного выброса на 10,2%.



В последующем, к 30 с. эксперимента наблюдается полное восстановление данных показателей.

Одномоментная стимуляция эфферентных волокон проходящих в составе БН пороговым током при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов у 28-дневных крысят приводит к достоверному урежению ЧСС на 7,9% (табл. 10) и уменьшению УОК на 9,2% ( $p<0,05$ ). При этом ЧСС восстанавливается к 30 с., а УОК в течение эксперимента не восстанавливается.

В момент стимуляции у 42-дневных крыс наблюдается достоверное снижение ЧСС на 6,6% и УОК на 10,4% и равняются  $313\pm 10,1$  уд/мин и  $0,112\pm 0,005$  мл соответственно. К 30 с. отмечается полное восстановление данных показателей и в последующем практически не изменяются.

Двусторонняя стимуляция дистальных концов БН после введения обзидана у 56-дневных животных вызывает достоверное урежение ЧСС на 8,2% ( $p<0,001$ ) и уменьшение УОК на 6,8% ( $p<0,01$ ). В последующем, к 1 мин наблюдается восстановление данных показателей.

Во время одномоментной стимуляции эфферентных волокон БН пороговым током после инъекции обзидана у 70-дневных крыс происходит кратковременное урежение ЧСС на 25 уд/мин ( $p<0,01$ ) и ее значение составляет  $320\pm 8,3$  уд/мин. При этом УОК также достоверно снижается на 14,1% и равняется  $0,168\pm 0,007$  мл. К 30 с. отмечается полное восстановление УОК и ЧСС и в последующем они существенно не изменяются.

Стимуляция дистальных концов БН, на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов обзиданом у взрослых животных, приводит к кратковременному достоверному урежению ЧСС с  $275\pm 6,0$  до  $257\pm 5,6$  уд/мин ( $p<0,01$ ) и уменьшению УОК на 6,8% ( $p<0,01$ ). В последующем УОК также как ЧСС восстанавливается к 30 с., но в дальнейшем происходит некоторое его снижение и к 15 мин она равняется  $0,195\pm 0,004$  мл.

Таким образом, в отличие от двусторонней стимуляции целостных и дистальных концов, предварительно перерезанных БН, стимуляция эфферентных волокон БН на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов у всех исследуемых

Таблица 10.

Реакция на двустороннюю стимуляцию дистальных концов блуждающих нервов на фоне введения обзидана у крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=10)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	248±4,9	231±5,3 **	249±4,9	250±5,0	249±5,5	247±5,5	247±5,5	246±5,6
УОК, (мл)	0,028±0,001	0,023±0,001 **	0,031±0,001 *	0,032±0,001 **	0,028±0,001	0,028±0,001	0,027±0,001	0,029±0,001
МОК, (мл/мин)	7,00±0,16	5,35±0,27 ***	7,73±0,27 *	7,01±0,25 **	7,00±0,22	6,90±0,25	6,78±0,23	7,16±0,24
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	297±5,8	269±6,5 ***	301±6,0	300±5,9	297±6,0	298±6,4	296±6,9	296±6,9
УОК, (мл)	0,064±0,003	0,057±0,003	0,066±0,002	0,057±0,004	0,063±0,003	0,062±0,003	0,058±0,004	0,062±0,003
МОК, (мл/мин)	19,00±1,06	15,45±1,08 **	19,74±0,67	17,01±1,26	18,87±0,97	18,49±1,00	17,05±1,36	18,41±0,96
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=11)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	313±6,9	288±6,6 ***	318±7,3	316±7,1	314±7,0	311±6,8	311±6,8	311±6,7
УОК, (мл)	0,112±0,004	0,102±0,005 *	0,107±0,004	0,106±0,004	0,103±0,004	0,102±0,007	0,105±0,006	0,103±0,006
МОК, (мл/мин)	35,03±1,60	29,29±1,65 **	34,02±1,58	33,47±1,54	32,42±1,56	31,81±2,22	32,66±2,16	32,11±2,12
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	335±8,3	313±10,1 **	342±6,9	342±6,5	337±7,0	335±7,1	333±6,8	333±6,8
УОК, (мл)	0,126±0,004	0,112±0,005 **	0,131±0,005	0,123±0,005	0,129±0,003	0,119±0,006	0,129±0,005	0,129±0,005
МОК, (мл/мин)	42,08±1,39	35,13±1,51 ***	44,83±1,68	42,10±1,73	43,31±0,96	39,79±1,73	43,09±1,32	43,06±1,32

**Продолжение таблицы 10.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	373±8,8	342±8,6 ***	375±8,4	374±8,3	372±8,6	370±8,3	368±7,9	367±8,0
УОК, (мл)	0,155±0,004	0,144±0,003 **	0,151±0,003	0,159±0,004	0,142±0,004 **	0,143±0,004 **	0,152±0,004	0,145±0,005
МОК, (мл/мин)	57,74±2,25	49,41±1,80 ***	56,77±1,59	59,36±2,06	52,92±2,09	53,00±1,70	56,08±2,02	53,36±2,10
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	345±8,9	320±8,3 **	349±9,3	347±9,1	345±9,1	345±9,0	345±8,9	346±8,9
УОК, (мл)	0,196±0,007	0,168±0,007 ***	0,196±0,006	0,201±0,007	0,195±0,007	0,189±0,007	0,191±0,007	0,192±0,007
МОК, (мл/мин)	67,58±3,29	53,69±2,69 ***	68,37±3,13	69,71±3,32	67,28±3,08	65,07±3,10	65,96±3,06	66,53±3,15
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	275±6,0	257±5,6 **	275±5,9	274±6,1	274±6,3	273±6,4	273±6,4	273±6,7
УОК, (мл)	0,214±0,005	0,199±0,004 **	0,214±0,006	0,208±0,009	0,199±0,010	0,186±0,010 **	0,187±0,010 **	0,195±0,004
МОК, (мл/мин)	58,74±2,14	51,15±1,58 **	58,96±2,54	56,96±3,05	54,63±3,29	50,88±3,05 **	50,94±3,07 **	53,17±1,93

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

групп животных вызывает достоверное снижение ЧСС и достоверное уменьшение УОК, что в некоторой степени показывает участие  $\beta$  - адренорецепторов в регуляции УОК в меняющихся условиях существования организма.

Надо отметить, что пороговая амплитуда стимулирующего тока в момент двусторонней стимуляции дистальных концов БН на фоне обзидана больше, чем во время двусторонней стимуляции целостных нервов и во время двусторонней стимуляции дистальных концов БН.

## **ГЛАВА 4. Влияние десимпатизации на чувствительность сердца крыс при стимуляции блуждающих нервов в постнатальном онтогенезе**

### **4.1. Сравнительный анализ возрастной динамики ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения у десимпатизированных и контрольных крыс**

Для исследования роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца нами было проделаны сравнительные исследования на фармакологически десимпатизированных растущих крысах.

Фармакологическая десимпатизация гуанетидин сульфатом вызывает некоторые изменения функциональных показателей деятельности сердца (рис.3).

В процессе роста у животных опытной и контрольной группы происходит постепенное увеличение УОК. Однако, у десимпатизированных крыс по сравнению с контрольными, объем сердечного выброса, начиная с 21-дневного возраста начинает отставать в величине, достигая достоверных различий у 28-дневных животных ( $p < 0,05$ ). В ходе дальнейшего роста, в предпубертатном и пубертатном периоде развития значение УОК у десимпатизированных крыс достоверно ниже, чем у интактных животных. У взрослых крыс разница в величине УОК слабо выражена (рис. 3).

На фоне низких значений УОК у десимпатизированных крыс, у них отмечается более высокие значения ЧСС (рис. 3). Кроме этого, у крыс эксперимен-

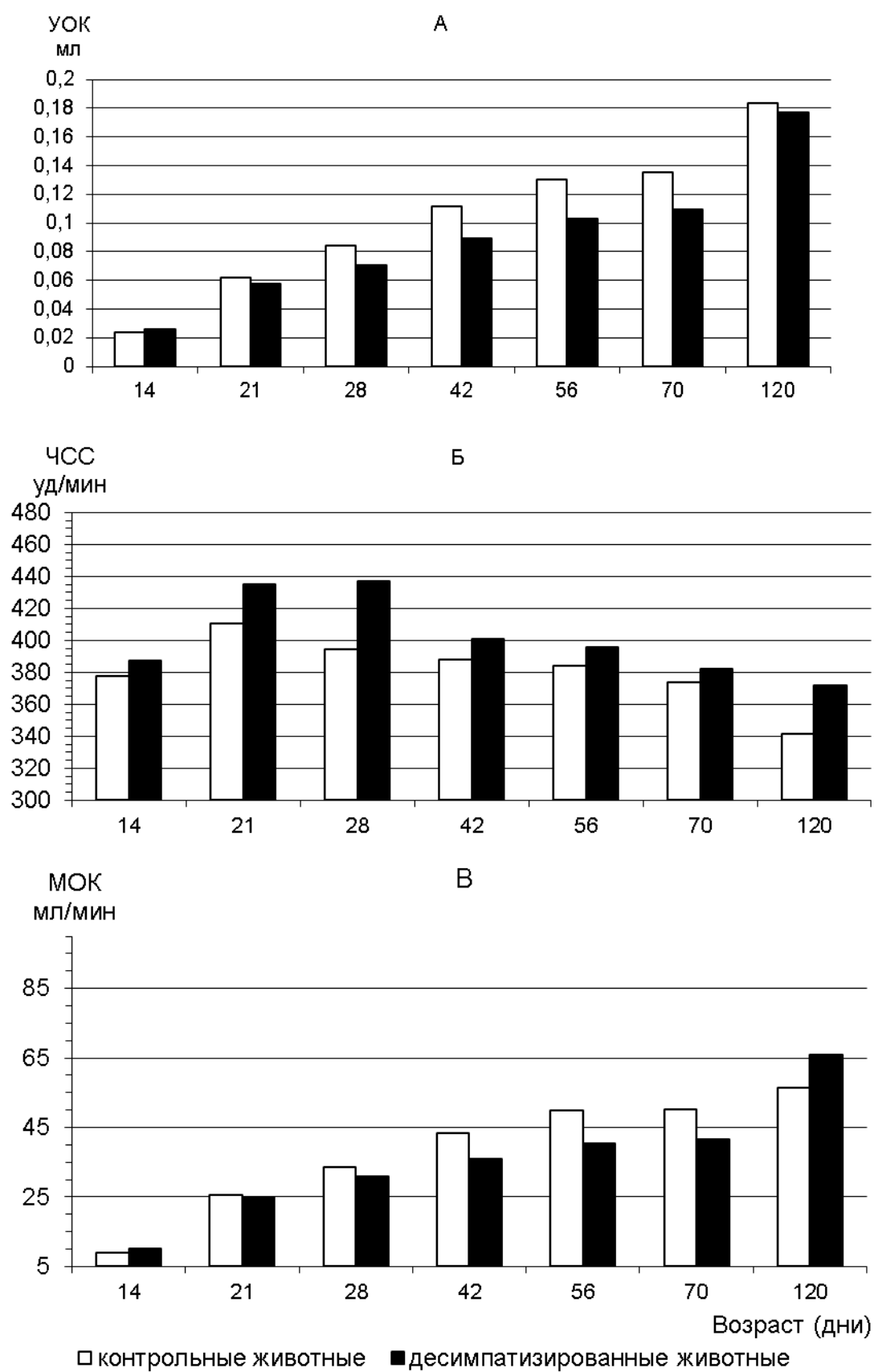


Рисунок 3. Динамика ударного объема крови (А), частоты сердечных сокращений (Б), минутного объема кровообращения (В) у интактных и десимпатизированных крыс разного возраста.

тальной группы максимальные значения ЧСС характерны 28-дневным животным, тогда как, у контрольных животных максимальные значения ЧСС отмечаются в 21-дневном возрасте. Видимо это связано с отставанием в росте и развитии десимпатизированных крысят, которое задерживается вследствие введения препарата. Таким образом, у десимпатизированных животных с 14-ти до 28-дневного возраста происходит увеличение ЧСС с  $387 \pm 5,2$  до  $437 \pm 1,6$  уд/мин, с последующим снижением в процессе роста. У обеих исследуемых групп наименьшие значения ЧСС характерны взрослым животным, и составляют  $341 \pm 4,7$  уд/мин у интактных и  $372 \pm 6,4$  уд/мин у десимпатизированных крыс соответственно.

С возрастом МОК у обеих исследуемых групп животных постепенно увеличивается достигая максимальных значений у взрослых крыс. С 21-дневного возраста МОК десимпатизированных крысят начинает отставать в величине от данного показателя интактных животных, достигая достоверных различий у 42-х, 56-ти и 70-дневных крыс (рис. 3). А у взрослых крыс экспериментальной группы, наоборот, МОК несколько больше, чем у интактных, так как у них отмечается более высокие значения ЧСС.

Таким образом, сравнительный анализ показателей деятельности сердца исследуемых групп животных показал, у десимпатизированных животных объем сердечного выброса меньше, но это компенсируется более высокими значениями ЧСС. На повышенный уровень ЧСС у десимпатизированных крыс указывают многие авторы (Борисов М.М., 1975; Родионов И.М. и др., 1981; Абзалов Р.А. и сотр., 1986; Brody, 1964). В исследованиях Родионова и сотрудников как на один из механизмов обеспечения высокого уровня ЧСС у десимпатизированных животных указывают на уменьшение периферического сопротивления – снижения тонуса периферических сосудов из-за уменьшения симпатического влияния (Родионов И.М. и др., 1982).

#### **4.2. Влияние одномоментной двусторонней ваготомии на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

Исследование одномоментной двусторонней ваготомии на динамику ЧСС и УОК у десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе представляет определенный научный интерес. Имеющиеся работы в основном выполнены на взрослых собаках и исследования в основном касались только хронотропной функции сердца. В опытах Никольской М.Г. с соавт. (1975) и Удельнова М.Г. (1961) хирургическая или фармакологическая десимпатизация устраняла постваготомическую тахикардию, а в исследованиях Конради Г.П. (1980) десимпатизация наоборот таким эффектом не обладала. Согласно работам Смирнова В.М. (1995), симпатическая нервная система не участвует в развитии постваготомической тахикардии. В исследованиях Зефиоров Т.Л. и Святова Н.В. (1997), выполненных на лабораторных крысах отмечают более выраженное учащение сердцебиений после ваготомии у десимпатизированных животных.

Одномоментная перерезка обоих БН у 14-дневных крыс экспериментальной группы к 3 мин вызывает достоверное учащение сердцебиений с  $367 \pm 9,0$  до  $399 \pm 8,2$  уд/мин ( $p < 0,01$ ) которая становится выше исходного уровня на 8,8%, с последующем некоторым восстановлением к 15 мин. При этом после перерезки БН существенных изменений УОК не наблюдается.

Двусторонняя ваготомия у 21-дневных десимпатизированных крыс приводит к увеличению ЧСС которая к 5 мин достигает  $468 \pm 7,0$  уд/мин, что на 10,3% выше исходного значения ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем происходит некоторое урежение ЧСС, но полного ее восстановления не наблюдается и в конце эксперимента (табл.11). Учащение ЧСС после ваготомии сопровождается увеличением УОК на 16,8%, который и в конце эксперимента сохраняется выше исходного показателя ( $p < 0,05$ ).

После ваготомии у 28-дневных крыс экспериментальной группы к 3 мин наблюдается увеличение ЧСС на 42 уд/мин ( $p < 0,001$ ), которая и в конце эксперимента сохраняется выше исходной величины на 3,9%. После перерезки БН наблюдается достоверное снижение УОК с  $0,080 \pm 0,003$  до  $0,072 \pm 0,003$  мл ( $p < 0,05$ ), с постепенным восстановлением к 15 мин.

Таблица 11.

Реакция на двустороннюю перерезку блуждающих нервов у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	367±9,0	390±6,5 **	394±6,9 **	399±8,2 **	393±8,2 **	385±9,0	380±9,4
УОК, (мл)	0,028±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001	0,028±0,001	0,028±0,001	0,030±0,001
МОК, (мл/мин)	10,36±0,67	10,69±0,63	10,48±0,53	10,83±0,53	10,91±0,60	10,81±0,60	11,39±0,62
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	424±6,5	450±5,8 ***	458±5,9 ***	464±5,9 ***	468±7,0 ***	462±8,1 ***	450±7,8 **
УОК, (мл)	0,055±0,004	0,065±0,006	0,064±0,005	0,063±0,005	0,063±0,005	0,067±0,006 *	0,066±0,005 *
МОК, (мл/мин)	23,53±1,72	29,11±2,53 *	29,20±2,46 *	29,22±2,61 *	29,55±2,63 *	30,86±2,71 *	29,69±2,39 *
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	440±2,4	474±2,1 ***	480±2,3 ***	482±2,4 ***	479±3,5 ***	468±3,4 ***	458±1,9 ***
УОК, (мл)	0,080±0,003	0,072±0,003 *	0,074±0,003	0,074±0,004	0,075±0,003	0,076±0,003	0,078±0,003
МОК, (мл/мин)	35,20±1,44	34,39±1,35	35,39±1,31	35,84±1,77	35,72±1,58	35,75±1,56	35,63±1,66
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	400±7,4	424±8,4 **	431±8,6 ***	437±9,0 ***	441±8,4 ***	442±8,6 ***	430±7,2 ***
УОК, (мл)	0,087±0,006	0,089±0,004	0,087±0,004	0,088±0,005	0,090±0,005	0,090±0,004	0,093±0,004
МОК, (мл/мин)	34,75±2,23	37,78±1,86	37,29±1,78	38,67±2,19	39,58±2,18	39,82±1,92 **	39,96±1,78 **



**Продолжение таблицы 11.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	386±11,6	420±9,1 **	434±9,9 ***	443±9,6 ***	442±10,4 **	435±12,3 **	426±10,9 **
УОК, (мл)	0,111±0,006	0,107±0,004	0,105±0,004	0,100±0,004 *	0,105±0,004	0,113±0,005	0,119±0,004
МОК, (мл/мин)	42,71±1,98	44,84±1,53	45,44±1,25	44,36±1,69	46,38±1,45	49,39±2,09 **	50,68±1,57 **
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	386±3,3	407±2,9 ***	418±3,3 ***	423±3,2 ***	423±3,5 ***	414±5,9 ***	406±5,8 ***
УОК, (мл)	0,115±0,003	0,116±0,002	0,114±0,003	0,110±0,002	0,110±0,002	0,114±0,003	0,120±0,002
МОК, (мл/мин)	44,44±1,15	47,11±1,13 *	47,60±1,24 *	46,73±1,09	46,45±1,04	47,03±1,41	48,50±1,08 **
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)							
Показатели	Исходные значения	После ва-готомии	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	360±5,9	380±7,1 **	392±7,8 **	392±8,0 **	391±7,8 **	382±6,4 **	383±6,3 **
УОК, (мл)	0,199±0,004	0,204±0,004	0,191±0,004	0,191±0,005	0,193±0,003	0,200±0,005	0,211±0,005 *
МОК, (мл/мин)	71,52±2,18	77,66±2,37 *	74,84±2,30	74,67±2,53	75,24±2,22	76,54±2,21 *	80,82±2,49 **

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

Одномоментная перерезка БН у 42-дневных крыс приводит к достоверному увеличению ЧСС, с последующим некоторым восстановлением к 15 мин (табл.11). После ваготомии также наблюдается постепенное увеличение УОК к 15 мин до  $0,093 \pm 0,004$  мл, что на 6,9% выше исходного уровня.

У 56-дневных десимпатизированных крыс к 3 мин после ваготомии ЧСС повышается на 14,7% и составляет  $443 \pm 9,6$  уд/мин, с последующим некоторым восстановлением к 15 мин (табл.11). После перерезки БН УОК постепенно снижается до 3 мин и равняется  $0,100 \pm 0,004$  мл ( $p < 0,05$ ), что ниже исходного значения на 9,4% ( $p < 0,05$ ). В последующем наблюдается постепенное повышение данного показателя, который к 15 мин превосходит исходное значение на 7,6%.

Двусторонняя перерезка обоих БН у 70-дневных крыс экспериментальной группы приводит к 3 мин достоверному увеличению ЧСС до  $423 \pm 3,2$  уд/мин, что на 9,7% выше исходного показателя. К концу эксперимента наблюдается некоторое снижение данного показателя, но полного ее восстановления не происходит. После перерезки к 3 мин наблюдается снижение УОК на 4,1%, с последующим повышением к 15 мин до  $0,120 \pm 0,003$  мл, что выше исходного значения на 3,8%.

Одномоментная ваготомия у взрослых десимпатизированных крыс вызывает к 3 мин достоверное увеличение ЧСС на 8,9%, которая и конце эксперимента сохраняется выше исходного значения на 6,5% (табл.11). Сразу же после перерезки БН УОК повышается на 2,7% (с  $0,199 \pm 0,004$  до  $0,204 \pm 0,004$  мл), с последующим снижением к 1 мин до  $0,191 \pm 0,004$  мл. В дальнейшем УОК постепенно повышается и к 15 мин становится выше исходного значения на 6,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, одномоментная перерезка обоих БН во всех исследуемых возрастных группах интактных и десимпатизированных животных вызывает достоверное повышение ЧСС, которая и в конце эксперимента у всех возрастных групп десимпатизированных животных сохраняется выше

исходного показателя. Тогда как, у 14 дневных и взрослых интактных крыс отмечается восстановление данных показателей.

Двусторонняя ваготомия у десимпатизированных растущих крыс вызывает разнонаправленную динамику УОК, но всех исследуемых групп, кроме 28-дневных, к концу эксперимента повышается и становится выше исходного значения.

У интактных и десимпатизированных животных после двусторонней ваготомии происходит достоверное снижение  $\Delta X$  и повышение АМо, изменение которых свидетельствуют об усилении симпатических и ослаблении парасимпатических нервных влияний.

#### **4.3. Чувствительность сердца десимпатизированных крыс на стимуляцию блуждающих нервов в разные этапы постнатального онтогенеза**

С целью исследования чувствительности сердца десимпатизированных крыс на пороговую стимуляцию блуждающих нервов нами было проведено сравнительное исследование на интактных и десимпатизированных животных в постнатальном онтогенезе. Параллельное исследование чувствительности сердца десимпатизированных крыс на пороговую стимуляцию БН в разные этапы постнатального онтогенеза на наш взгляд, позволит дополнить и расширить представления о экстракардиальной регуляции сердца.

Анализ пороговых параметров тока, вызывающих урежение ЧСС на уровне 5-10% при стимуляции БН десимпатизированных и контрольных крыс показал, что пороговый ток в большинстве исследуемых возрастных группах выше у контрольных животных (табл. 12). Исключением являются крысы 21-го и 56-дневного возраста, у которых пороговый ток, необходимый для урежения сердечбиений выше у десимпатизированных животных.

Левосторонняя стимуляция БН у обеих исследуемых групп животных, за исключением пред- и пубертатного периодов развития, требует большего порогового значения стимулирующего тока, чем стимуляция правого вагуса

(табл. 12). Это видимо, связано асимметрией влияния БН на сердечную деятельность.

Во всех возрастах у обеих исследуемых групп животных односторонняя стимуляция правого или левого БН требует большего значения стимулирующего тока, чем одномоментная стимуляция обоих БН. Для порогового урежения ЧСС при двусторонней стимуляции дистальных концов БН необходим более сильный ток (табл. 12), чем для одномоментной стимуляции БН. Причем, эта разница в величине порогового стимулирующего тока более выражена у интактных крыс.

Данный факт определенным образом подтверждает участие афферентных волокон БН в развивающейся брадикардии во время стимуляции БН. Видимо, возбуждение афферентных волокон, проходящих в составе БН, вызывает возбуждение центров симпатической нервной системы, и которое активирует последнее звено экстракардиальных нервов в регуляции сердца – постганглионарный парасимпатический нейрон (Леви М.Н., Мартин П.Ю., 1990). В момент стимуляции только эфферентных волокон БН, исключается возбуждение симпатической системы и видимо поэтому, чувствительность сердца на стимуляцию у контрольных крыс снижается. У крыс опытной группы, имеющих дефицит симпатических нервных влияний, разница в величине стимулирующего тока между одномоментной стимуляцией целостных нервов и во время стимуляции дистальных концов предварительно перерезанных блуждающих нервов мало выражена.

Согласно сложившемуся представлению, в составе БН присутствует до 48% симпатических нервных проводников (Белоусов Р.В., 1994). Чтобы дифференцировать симпато-парасимпатические влияния на сдвиг показателей деятельности сердца проводили стимуляцию дистальных концов БН на фоне введения блокады  $\beta$ -адренорецепторов – обзидана. Двусторонняя стимуляция эфферентных волокон БН на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов обзиданом у десимпатизированных и у интактных животных во всех возрастах требует еще большего значения пороговой силы тока, чем двусторонняя стимуляция целостных нервов и двусторонняя стимуляция дистальных концов БН.

Таблица 12.

Чувствительность сердца интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Экспериментальные воздействия	Средняя амплитуда стимулирующего тока (в вольттах) у крыс различных возрастов													
	14-дневные		21-дневные		28-дневные		42-дневные		56-дневные		70-дневные		120-дневные	
	И	Д	И	Д	И	Д	И	Д	И	Д	И	Д	И	Д
Правосторонняя стимуляция	1,29	1,29	1,10	1,46	1,74	1,52	2,59	2,42	1,65	2,69	1,86	1,45	2,55	1,69
Левосторонняя стимуляция	1,38	1,80	1,34	2,21	1,38	1,92	2,44	2,34	1,64	2,10	1,99	1,84	2,76	1,94
Двусторонняя стимуляция	0,93	0,95	0,73	0,92	1,16	1,01	1,83	1,83	1,08	1,82	0,91	0,88	1,67	0,94
Двусторонняя стимуляция дистальных концов	0,98	0,88	1,05	1,19	1,38	0,99	1,93	1,25	1,90	1,88	1,71	1,34	2,06	1,20
Двусторонняя стимуляция дистальных концов на фоне введения обзидана	1,10	1,28	1,36	1,43	1,91	0,91	4,30	1,69	2,25	2,26	1,76	2,02	2,35	1,58

#### **4.4. Влияние стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

##### **4.4.1. Влияние стимуляции правого блуждающего нерва на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

Для установления роли правого и левого блуждающих нервов в регуляции деятельности сердца десимпатизированных животных нами была проведена серия экспериментов с правосторонней и левосторонней стимуляцией БН пороговым током в постнатальном онтогенезе.

При стимуляции правого БН 14-дневных десимпатизированных крысят пороговым током наблюдается кратковременное достоверное снижение ЧСС на 7,2% ( $p < 0,001$ ) и уменьшение УОК на 6,4%. К 30 с. данные показатели восстанавливаются и в дальнейшем существенно не изменяются.

У 21-дневных животных стимуляции правого БН пороговым током вызывает кратковременное снижение ЧСС на 7,5% ( $p < 0,001$ ). Данное экспериментальное вмешательство также вызывает кратковременное снижение УОК с  $0,057 \pm 0,003$  до  $0,052 \pm 0,002$  мл.

Во время стимуляции правого БН у 28-дневных десимпатизированных крысят на фоне достоверного урежения ЧСС с  $437 \pm 1,6$  уд/мин до  $404 \pm 1,6$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) наблюдается снижение УОК на 2,5%, с последующим быстрым восстановлением обоих показателей к 30 сек (табл. 13).

Правосторонняя стимуляция пороговым током у 42-дневных экспериментальных крыс вызывает кратковременное достоверное урежение ЧСС на 28 уд/мин ( $p < 0,001$ ) и снижение УОК на 2,5%, с последующим восстановлением к концу эксперимента.

У 56 дневных десимпатизированных крыс стимуляция правого БН приводит к достоверному снижению ЧСС на 7,7% ( $p < 0,001$ ), с дальнейшим постепенным восстановлением к 15 мин. В ходе данного экспериментального вмешательства УОК существенно не изменяется.

Таблица 13.

Реакция на пороговую стимуляцию правого блуждающего нерва  
у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	387±5,2	359±5,5 ***	386±5,7	384±6,2	385±6,1	383±5,4	381±5,6	382±5,6
УОК, (мл)	0,026±0,001	0,024±0,001	0,026±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001	0,028±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001
МОК, (мл/мин)	10,03±0,42	8,71±0,45 **	10,05±0,46	10,33±0,48	10,28±0,48	10,78±0,38	10,18±0,46	10,19±0,44
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	435±4,1	402±4,5 ***	436±4,2	434±4,2	433±4,2	433±4,0	429±4,3	429±4,9
УОК, (мл)	0,057±0,003	0,052±0,002	0,055±0,003	0,055±0,003	0,058±0,003	0,061±0,003	0,058±0,002	0,056±0,003
МОК, (мл/мин)	24,96±1,48	21,09±0,93 **	23,95±1,28	23,95±1,18	25,28±1,41	26,22±1,34	24,92±1,07	24,20±1,17
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	437±1,6	404±1,6 ***	434±1,8	434±1,8	433±2,0	432±2,0	431±1,7	431±1,6
УОК, (мл)	0,071±0,003	0,069±0,004	0,071±0,003	0,071±0,003	0,071±0,003	0,071±0,003	0,071±0,004	0,070±0,003
МОК, (мл/мин)	30,88±1,36	27,79±1,48 *	30,65±1,52	31,03±1,45	30,57±1,28	30,57±1,26	30,60±1,50	30,14±1,38
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	401±4,6	373±4,7 ***	399±5,0	395±5,2	397±4,9	397±4,8	395±4,4	397±4,4
УОК, (мл)	0,090±0,005	0,087±0,006	0,086±0,005	0,089±0,005	0,086±0,005	0,088±0,005	0,087±0,005	0,089±0,004
МОК, (мл/мин)	35,90±1,94	32,62±1,97	34,40±1,71	35,02±1,96	34,19±1,87	35,11±1,90	34,21±1,66	35,49±1,61

**Продолжение таблицы 13.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	396±7,6	365±6,6 ***	387±9,0	384±8,6	388±8,0	386±7,4	390±7,3	393±6,6
УОК, (мл)	0,103±0,004	0,105±0,003	0,099±0,003	0,107±0,005	0,106±0,005	0,102±0,004	0,108±0,004	0,103±0,004
МОК, (мл/мин)	40,60±1,62	38,20±1,46	38,46±1,33	41,07±1,67	40,95±1,73	39,37±1,56	42,18±1,71	40,40±1,69
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	382±5,1	344±4,2 ***	375±4,8	375±4,7	383±3,5	379±3,5	377±3,4	376±3,5
УОК, (мл)	0,109±0,004	0,108±0,004	0,111±0,004	0,110±0,004	0,110±0,004	0,117±0,004	0,116±0,004	0,110±0,004
МОК, (мл/мин)	41,75±1,58	37,14±1,28 **	41,61±1,61	41,11±1,46	42,33±1,41	44,42±1,40	43,93±1,49	41,57±1,27
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	372±6,4	339±6,4 ***	376±6,2	371±6,8	369±6,4	369±6,7	367±6,5	367±6,7
УОК, (мл)	0,177±0,005	0,176±0,007	0,176±0,004	0,183±0,005	0,191±0,006	0,181±0,006	0,196±0,005	0,188±0,004
МОК, (мл/мин)	65,78±2,16	59,59±2,71 **	66,30±2,13	67,97±2,38	70,40±2,64	66,97±2,76	72,08±2,44 **	69,03±2,20

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

                  \*\* p<0,01;

                  \*\*\* p<0,001



В момент стимуляции правого БН пороговым током у 70-дневных крыс отмечается кратковременное урежение сердцебиений с  $382 \pm 5,1$  до  $342 \pm 4,8$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), а УОК при этом существенно не изменяется (табл. 13).

Правосторонняя стимуляция пороговым током у взрослых десимпатизированных животных вызывает достоверное урежение ЧСС на 8,9% ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с. УОК взрослых крыс составляет  $0,177 \pm 0,005$  мл, которое в момент стимуляции существенно не изменяется, но к 15 мин постепенно увеличивается на 6,3%.

Таким образом, правосторонняя стимуляция БН пороговым током у десимпатизированных крыс вызывает достоверное урежение ЧСС ( $p < 0,001$ ) во всех исследуемых возрастных группах. При этом УОК у десимпатизированных крысят молочного периода развития в отличие от интактных крысят (14-ти и 21-дневные) во время стимуляции снижается, что по-видимому является следствием нарушения возможности компенсаторной реакции у десимпатизированного сердца. Отрицательная инотропная реакция на стимуляцию проявляется и у 28-ми и 42-дневных десимпатизированных животных, но это снижение менее выражено, чем у крысят 14-ти и 21-дневного возраста.

У 56-дневных десимпатизированных крыс, как и у интактных крыс этого возраста в ответ на стимуляцию правого БН проявляется положительная инотропная реакция, но данное увеличение слабо выражено.

У 70-ти и у взрослых десимпатизированных животных, как и у контрольных крыс данного возраста, существенных изменений УОК в момент стимуляции не наблюдается, что по-видимому определяется формированием в данном возрасте асимметрии влияния БН на силу и частоту сердечных сокращений.

Стимуляции правого БН пороговым током у десимпатизированных крыс, как и у интактных, вызывает снижение МОК во всех исследуемых возрастах, достигая достоверных изменений у 14-ти, 21-го, 28-ми, 70-ти и 120-ти дневных крыс.

Достоверные изменения параметров вариационной пульсограммы, отражающих состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической ( $AMo$ ) нервной системы, наблюдаются при стимуляции БН ( $p < 0,001$ ), свидетельствуя об усилении парасимпатических и ослаблении симпатических нервных влияний. В дальнейшем они быстро восстанавливаются к 30 с. и в последующем практически не изменяются.

#### **4.4.2. Влияние стимуляции левого блуждающего нерва на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

В момент стимуляции левого БН пороговым током у 14-дневных экспериментальных крысят наблюдается кратковременное достоверное снижение ЧСС с  $379 \pm 7,3$  до  $350 \pm 7,4$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с., при этом УОК не изменяется (табл. 14).

У 21-дневных десимпатизированных животных левосторонняя стимуляция пороговым током вызывает кратковременное снижение ЧСС на 7,5% ( $p < 0,001$ ) а значение УОК при этом не изменяется, но в дальнейшем постепенно увеличивается и к 15 мин составляет  $0,062 \pm 0,007$  мл, что на 11% выше исходного значения.

Во время кратковременного достоверного урежения ЧСС на 36 уд/мин ( $p < 0,001$ ) в момент стимуляции левого вагуса у 28-дневных крысят наблюдается незначительное повышение УОК, с последующим его увеличением к 15 мин до  $0,074 \pm 0,003$  мл, что выше исходного показателя на 7,9% (табл. 14).

Стимуляция левого БН пороговым током у 42-дневных десимпатизированных крыс вызывает урежение ЧСС с  $395 \pm 7,4$  до  $366 \pm 5,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с последующим постепенным восстановлением к концу эксперимента. Значение УОК течение всего эксперимента существенно не изменяется.

Таблица 14.

Реакция на пороговую стимуляцию левого блуждающего нерва  
у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	379±7,3	350±7,4 ***	382±6,3	379±6,5	378±7,3	373±7,8	376±6,9	372±7,7
УОК, (мл)	0,026±0,001	0,026±0,001	0,027±0,002	0,026±0,001	0,026±0,002	0,027±0,001	0,028±0,002	0,026±0,001
МОК, (мл/мин)	9,99±0,53	9,20±0,44	10,28±0,60	9,97±0,56	9,88±0,61	10,03±0,49	10,51±0,63	9,55±0,83
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	430±5,9	391±6,1 ***	427±7,1	428±6,8	425±6,5	427±6,8	422±5,8	425±5,8
УОК, (мл)	0,056±0,004	0,055±0,004	0,059±0,004	0,054±0,004	0,057±0,004	0,058±0,004	0,056±0,004	0,062±0,007
МОК, (мл/мин)	23,92±1,71	21,37±1,49	25,14±1,55	23,24±1,66	24,14±1,73	24,59±1,57	23,84±1,70	26,20±3,29
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	435±1,9	399±2,3 ***	429±2,1	428±2,5	430±2,6	430±2,9	427±2,3	427±2,4
УОК, (мл)	0,069±0,004	0,071±0,003	0,070±0,004	0,066±0,004	0,074±0,005	0,072±0,004	0,075±0,004	0,074±0,003
МОК, (мл/мин)	29,96±1,70	28,29±1,27	29,94±1,53	28,21±1,59	31,81±2,10	31,18±1,87	31,88±1,54	31,73±1,50
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	395±7,4	366±5,5 ***	387±6,9	388±7,1	386±6,4	390±6,4	396±6,8	394±6,1
УОК, (мл)	0,090±0,006	0,091±0,006	0,089±0,006	0,090±0,006	0,091±0,006	0,089±0,006	0,091±0,006	0,089±0,005
МОК, (мл/мин)	35,53±2,18	33,14±2,05	34,24±2,30	35,07±2,30	35,07±2,12	34,76±2,16	35,94±2,08	34,99±1,94

**Продолжение таблицы 14.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	391±7,6	361±7,0 ***	382±8,8	383±8,5	384±7,7	387±7,8	389±7,6	389±8,4
УОК, (мл)	0,109±0,005	0,107±0,006	0,110±0,005	0,113±0,006	0,111±0,006	0,107±0,005	0,109±0,006	0,108±0,005
МОК, (мл/мин)	42,73±1,84	38,67±2,18 *	42,06±2,09	43,17±2,32	42,69±2,29	41,37±1,88	42,34±2,13	42,22±2,12
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	379±3,7	347±3,7 ***	373±4,6	372±4,5	374±3,1	376±3,6	381±3,1	381±3,5
УОК, (мл)	0,107±0,003	0,108±0,003	0,112±0,004	0,112±0,005	0,111±0,003	0,110±0,004	0,112±0,003	0,112±0,002
МОК, (мл/мин)	40,36±1,35	37,59±1,14 *	41,63±1,58	41,52±1,73	41,42±1,14	41,46±1,37	42,84±1,19	42,73±0,89
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	368±6,4	336±5,7 ***	362±6,0	362±6,3	362±6,5	360±6,8	359±6,9	358±6,7
УОК, (мл)	0,181±0,005	0,162±0,005 ***	0,174±0,006	0,184±0,005	0,183±0,004	0,180±0,005	0,190±0,006	0,191±0,005
МОК, (мл/мин)	66,61±2,37	54,25±2,31 ***	62,90±2,63	66,59±2,44	66,32±2,18	64,78±2,39	68,42±2,73	68,38±2,44

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,001

\*\*\* p<0,001

У 56 дневных крыс экспериментальной группы стимуляция левого БН вызывает достоверное снижение ЧСС на 7,6% ( $p < 0,001$ ) с постепенным восстановлением к концу эксперимента, при этом отмечается кратковременное уменьшение УОК (табл.14).

В момент стимуляции левого БН пороговым током у 70-дневных крыс наблюдается достоверное урежение сердцебиений на 32 уд/мин ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с. Во время стимуляции происходит некоторое увеличение УОК с дальнейшим его повышением к концу эксперимента до  $0,112 \pm 0,002$  мл, что на 5,2% выше исходного уровня.

Левосторонняя стимуляция пороговым током у взрослых десимпатизированных крыс вызывает кратковременное достоверное снижение ЧСС (с  $368 \pm 6,4$  до  $336 \pm 5,7$ ) ( $p < 0,001$ ) и УОК (с  $0,181 \pm 0,005$  до  $0,162 \pm 0,005$ ) ( $p < 0,001$ ). К 30 с. наблюдается восстановление ЧСС и в последующем она практически не изменяется. УОК в течение всего эксперимента постепенно увеличивается и в 15 мин становится выше исходного значения на 5,5% (табл.14).

Таким образом, в отличие от правосторонней стимуляции, во время левосторонней стимуляции БН у взрослых интактных и десимпатизированных крыс на фоне достоверного снижения ЧСС, достоверно уменьшается и УОК. Полученные данные являются подтверждением асимметрии влияния БН на деятельность сердца, указывая, что регуляция инотропной функции сердца в большей степени осуществляется левым БН. Во время стимуляции левого вагуса у десимпатизированных крыс наблюдается снижение МОК, достигая достоверных изменений у 56-ти, 70-ти дневных и у взрослых крыс, с последующим его быстрым восстановлением.

Выраженные изменения параметров вариационной пульсограммы, отражающих состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической ( $\Delta Mo$ ) нервной системы, наблюдаются при стимуляции БН и свидетельствуют об усилении парасимпатической и ослаблении симпатической активности.

#### **4.4.3. Влияние одномоментной стимуляции обоих блуждающих нервов на сердечную деятельность десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

У 14-дневных десимпатизированных животных одномоментная стимуляция БН пороговым током вызывает снижение ЧСС на 6,3% ( $p < 0,001$ ) и уменьшение УОК на 5% (табл.15), с последующим их быстрым восстановлением к 30 с. и в дальнейшем эти показатели не изменяются.

Во время двусторонней стимуляции БН у 21-дневных крысят экспериментальной группы пороговым током наблюдается достоверное урежение ЧСС с  $429 \pm 4,8$  до  $400 \pm 4,8$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и снижение УОК на 4,1% (табл.15). К 30 с. ЧСС восстанавливается, а УОК увеличивается до  $0,063 \pm 0,004$  уд/мин и становится на 7,4% выше исходного значения. В последующем, к 15 мин УОК постепенно восстанавливается.

Одномоментная стимуляция БН у 28-дневных животных приводит кратковременному урежению ЧСС на 7,6% ( $p < 0,001$ ), с последующим ее быстрым восстановлением к 30 с. (табл.15). В момент стимуляции наблюдается снижение УОК на 6,4%, с дальнейшим постепенным увеличением к 15 мин до  $0,076 \pm 0,003$  мл и становится на 5,9% выше исходного показателя.

Во время одномоментной стимуляции БН пороговым током у 42-дневных десимпатизированных крыс на фоне кратковременного достоверного снижения ЧСС на 28 уд/мин ( $p < 0,001$ ) наблюдается незначительное снижение УОК. В последующем, к 30 с. наблюдается быстрое восстановление данных показателей.

Двусторонняя стимуляция БН у 56-дневных крыс вызывает достоверное урежение ЧСС с  $391 \pm 10,3$  до  $362 \pm 10,3$  уд/мин и снижение УОК на 7,1% (табл.15). К 30 с. наблюдается быстрое восстановление ЧСС и увеличение УОК на 4,5% по сравнению с исходным показателем и равняется  $0,117 \pm 0,005$  мл, с дальнейшим восстановлением к 1 мин.

Таблица 15.

Реакция на двустороннюю стимуляцию блуждающих нервов  
у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	378±7,5	354±6,2 ***	379±7,9	379±7,9	378±6,8	376±6,5	371±7,3	369±7,8
УОК, (мл)	0,027±0,001	0,026±0,001	0,027±0,002	0,027±0,001	0,027±0,001	0,028±0,002	0,027±0,002	0,027±0,001
МОК, (мл/мин)	10,31±0,63	9,26±0,44	10,12±0,65	10,21±0,56	10,24±0,59	10,46±0,73	10,02±0,73	9,98±0,60
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	429±4,8	400±4,8 ***	431±5,3	428±5,7	427±5,0	427±6,0	426±5,3	423±5,8
УОК, (мл)	0,059±0,005	0,056±0,005	0,063±0,004	0,062±0,005	0,064±0,006	0,059±0,004	0,060±0,004	0,058±0,005
МОК, (мл/мин)	25,25±2,08	22,59±2,03	27,31±1,83	26,47±2,16	27,24±2,50	25,13±1,71	25,39±1,83	24,70±1,93
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	435±2,7	402±2,9 ***	434±2,6	430±2,6	433±2,5	433±2,6	433±2,8	432±3,1
УОК, (мл)	0,072±0,003	0,067±0,003	0,069±0,003	0,071±0,003	0,074±0,003	0,074±0,003	0,075±0,003	0,076±0,004
МОК, (мл/мин)	31,17±1,26	26,96±1,32 **	29,82±1,28	30,49±1,56	31,94±1,30	32,04±1,32	32,42±1,35	32,78±1,59
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	395±6,4	367±6,8 ***	388±6,2	389±6,1	396±7,1	400±6,0	399±5,5	401±5,4
УОК, (мл)	0,090±0,003	0,087±0,004	0,090±0,004	0,088±0,005	0,089±0,004	0,088±0,003	0,089±0,003	0,087±0,003
МОК, (мл/мин)	35,37±1,09	32,02±1,48 *	34,87±1,71	34,07±1,87	35,37±1,47	35,26±1,23	35,71±1,23	34,89±1,14

**Продолжение таблицы 15.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	391±10,3	362±10,3 **	390±11,8	388±11,5	386±10,7	384±10,9	389±11,7	390±11,5
УОК, (мл)	0,112±0,005	0,104±0,005	0,117±0,005	0,112±0,006	0,113±0,007	0,114±0,007	0,114±0,007	0,107±0,006
МОК, (мл/мин)	43,85±1,85	37,69±1,84 **	45,65±1,82	43,45±2,17	43,60±2,22	43,96±2,38	44,13±2,28	41,53±2,16
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	389±2,6	360±2,8 ***	383±3,8	383±3,5	389±3,0	388±3,0	386±3,5	386±3,0
УОК, (мл)	0,114±0,002	0,101±0,003 ***	0,106±0,003	0,112±0,004	0,112±0,003	0,115±0,003	0,118±0,004	0,113±0,003
МОК, (мл/мин)	44,20±1,04	36,31±0,94 ***	40,55±1,23 *	42,85±1,43	43,59±1,30	44,64±1,26	45,41±1,47	43,55±1,16
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	362±6,1	334±5,1 ***	364±6,2	361±6,0	360±6,2	360±6,1	360±6,0	360±5,7
УОК, (мл)	0,198±0,004	0,175±0,004 ***	0,194±0,004	0,211±0,003	0,197±0,006	0,203±0,002	0,204±0,004	0,198±0,006
МОК, (мл/мин)	71,62±1,80	58,58±1,43 ***	70,75±1,87	76,10±1,73	71,15±2,64	73,22±1,58	73,48±1,79	71,30±2,69

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001



У 70-дневных десимпатизированных животных одномоментная стимуляция обоих БН приводит к достоверному снижению ЧСС на 7,4% и УОК на 11,3% ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением обеих показателей к 5 мин.

Одномоментная двусторонняя стимуляция обоих БН пороговым током у взрослых крыс экспериментальной группы вызывает урежение сердцебиений с  $345 \pm 4,2$  до  $321 \pm 3,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и уменьшение УОК с  $0,198 \pm 0,004$  до  $0,175 \pm 0,004$  мл ( $p < 0,001$ ), с дальнейшим их быстрым восстановлением к 30 сек.

Таким образом, одномоментная стимуляция обоих БН вызывает урежение ЧСС у контрольных и экспериментальных животных во всех возрастах. В ответ на двустороннюю стимуляцию у интактных крыс отрицательная инотропная реакция с возрастом исчезает, а у десимпатизированных крыс с возрастом увеличивается. По-видимому эти особенности реакции показателей деятельности сердца десимпатизированных крыс связано с деструкцией симпатической нервной системы. Видимо возбуждение симпатической нервной системы в момент стимуляции БН у интактных животных, особенно у взрослых, позволяет поддерживать МОК.

#### **4.5. Чувствительность сердца растущих крыс экспериментальной группы на двустороннюю стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов**

С целью исключения рефлекторные воздействия, возникающие при стимуляции целостных блуждающих нервов, проводили стимуляцию дистальных отрезков предварительно перерезанных блуждающих нервов.

При стимуляции эфферентных волокон БН требуется более сильный ток, чем для стимуляции целостных нервов. Данный факт позволяет судить об участии афферентных волокон, проходящих в составе блуждающего нерва в урежении сердцебиений во время стимуляции. Вероятно, урежение сердцебиений происходит через активацию симпатической нервной системы, которая в свою очередь активирует внутрисердечные постганглионарные парасимпатические нейроны.

Во время стимуляции пороговым током эфферентных волокон БН у 14-дневных крыс экспериментальной группы наблюдается достоверное снижение ЧСС на 7,0% ( $p<0,001$ ), с последующим быстрым восстановлением к 30 с., а УОК в течение данного эксперимента практически не изменяется.

Стимуляция дистальных концов, предварительно перерезанных БН у 21-дневных животных вызывает снижение ЧСС с  $454\pm 8,8$  до  $414\pm 9,1$  уд/мин ( $p<0,001$ ), с восстановлением к 30 с. и кратковременное увеличение УОК с  $0,070\pm 0,007$  до  $0,079\pm 0,008$  мл (табл.16).

У 28-дневных десимпатизированных крыс двусторонняя стимуляция дистальных концов БН пороговым током приводит к кратковременному урежению ЧСС на 41 уд/мин ( $p<0,001$ ). УОК во время данного экспериментального вмешательства увеличивается на 4,7% и равняется  $0,087\pm 0,004$  мл. В последующем к 30 с. данные показатели восстанавливаются и в дальнейшем существенно не изменяются.

Одномоментная стимуляция эфферентных волокон БН у 42-дневных крыс экспериментальной группы вызывает достоверное снижение ЧСС с  $428\pm 8,4$  до  $396\pm 7,1$  уд/мин ( $p<0,001$ ) и увеличение УОК с  $0,088\pm 0,005$  до  $0,093\pm 0,006$  мл, с последующим их быстрым восстановлением к 30 сек.

В момент двусторонней стимуляции дистальных концов БН пороговым током у 56-дневных десимпатизированных крыс наблюдается кратковременное снижение ЧСС на 7,4%, с последующим восстановлением к 30 с. УОК во время стимуляции увеличивается на 7,3%, а к 30 с. восстанавливается, но в течение эксперимента постепенно увеличивается и к 15 мин становится выше исходного показателя на 3,4%.

У 70-дневных крыс одномоментная стимуляция дистальных концов БН после ваготомии приводит к достоверному снижению ЧСС на 35 уд/мин ( $p<0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с. (табл.16). Во время данного экспериментального вмешательства существенных изменений в динамике УОК не наблюдается.

Таблица 16.

Реакция на двустороннюю стимуляцию дистальных концов блуждающих нервов у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	384±10,2	357±8,5 ***	385±10,3	386±10,4	385±10,3	384±10,9	383±11,2	382±11,7
УОК, (мл)	0,030±0,002	0,030±0,002	0,031±0,002	0,028±0,002	0,029±0,002	0,029±0,002	0,029±0,002	0,031±0,003
МОК, (мл/мин)	11,43±0,88	10,66±0,90	11,76±0,75	10,78±0,75	11,29±0,95	11,32±0,86	11,00±1,07	11,69±1,19
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	454±8,8	414±9,1 ***	455±8,6	455±8,6	453±8,0	453±8,0	452±8,5	452±9,5
УОК, (мл)	0,070±0,007	0,079±0,008	0,074±0,007	0,071±0,007	0,073±0,007	0,074±0,008	0,071±0,007	0,072±0,007
МОК, (мл/мин)	31,95±3,11	32,84±3,39	33,51±3,24	32,35±3,06	33,23±3,26	33,49±3,57	32,17±3,36	32,59±3,31
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	457±2,8	416±3,5 ***	458±3,0	458±2,8	458±3,0	458±3,3	457±3,9	456±4,3
УОК, (мл)	0,083±0,004	0,087±0,004	0,083±0,004	0,082±0,004	0,085±0,004	0,082±0,004	0,085±0,004	0,085±0,004
МОК, (мл/мин)	37,87±1,67	36,06±1,77	37,97±1,86	37,50±1,83	38,80±1,73	37,67±1,77	39,09±1,59	38,68±1,58
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	428±8,4	396±7,1 ***	431±8,5	430±8,3	430±7,5	431±6,8	431±6,5	429±6,7
УОК, (мл)	0,088±0,005	0,093±0,006	0,090±0,005	0,089±0,005	0,091±0,006	0,087±0,004	0,086±0,005	0,087±0,005
МОК, (мл/мин)	37,50±1,89	36,73±2,05	38,69±2,02	38,42±2,13	38,95±2,25	37,38±1,74	37,04±1,96	37,15±1,87

**Продолжение таблицы 16.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	436±10,6	404±10,6 **	438±10,5	438±10,5	439±10,3	439±10,3	440±9,9	440±9,9
УОК, (мл)	0,119±0,006	0,128±0,006	0,118±0,006	0,122±0,006	0,124±0,006	0,122±0,007	0,122±0,006	0,123±0,006
МОК, (мл/мин)	51,94±2,27	51,57±2,04	51,59±2,57	53,33±2,30	54,40±2,35	53,53±2,75	53,65±2,18	54,15±2,46
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	404±5,3	369±5,4 ***	403±5,4	403±5,5	402±5,3	401±5,2	398±5,3	398±5,4
УОК, (мл)	0,122±0,003	0,124±0,003	0,120±0,003	0,120±0,003	0,123±0,003	0,123±0,003	0,121±0,003	0,120±0,003
МОК, (мл/мин)	49,36±1,28	45,73±1,12 **	48,53±1,35	48,54±1,41	49,35±1,29	49,23±1,25	48,23±1,22	47,78±1,39
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	393±6,2	352±6,0 ***	392±6,5	393±6,5	390±6,7	388±6,9	389±7,7	389±7,9
УОК, (мл)	0,219±0,003	0,224±0,006	0,217±0,002	0,223±0,003	0,224±0,001	0,220±0,003	0,212±0,002	0,206±0,002 *
МОК, (мл/мин)	85,93±1,48	78,88±2,39 **	84,96±1,56	87,79±1,68	87,24±1,60	85,59±1,85	82,47±1,69	80,12±1,78 **

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными

и последующими значениями \* p<0,05;

\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

Во время двусторонней стимуляции эфферентных волокон БН пороговым током у взрослых животных экспериментальной группы наблюдается достоверное снижение ЧСС с  $393 \pm 6,2$  до  $352 \pm 6,0$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением к 30 с. В момент стимуляции отмечается некоторое увеличение УОК, с последующим его восстановлением к 30 с. но в последующем к концу эксперимента объем сердечного выброса снижается и становится на 5,9% ниже исходного значения (табл.16).

Таким образом, в отличие от двусторонней стимуляции целостных нервов, во время двусторонней стимуляции дистальных концов, предварительно перерезанных БН у обеих исследуемых групп животных во всех возрастных группах на фоне достоверного снижения ЧСС, увеличивается УОК.

Параметры вариационной пульсограммы, отражающих состояние парасимпатической ( $\Delta X$ ) и симпатической ( $AMo$ ) нервной системы, в момент стимуляции достоверно изменяются ( $p < 0,001$ ), свидетельствуя об усилении парасимпатической ( $\Delta X$ ) и снижении симпатической ( $AMo$ ) нервной системы. С последующим их быстрым восстановлением.

#### **4.6. Изменение ударного объема крови, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения при введении обзидана на фоне двусторонней ваготомии десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе**

Для исследования возрастных особенностей роли  $\beta$ -адренорецепторов в регуляции деятельности сердца десимпатизированных крыс нами была проделана серия экспериментов на ваготомированных крысах с введением обзидана, в постнатальном онтогенезе.

Введение обзидана у 14-дневных крысят опытной группы приводит к постепенному снижению ЧСС, которая к 15 мин становится ниже исходного значения на 26,3% ( $p < 0,001$ ) и составляет  $282 \pm 5,1$  уд/мин. При этом существенных изменений УОК в течение всего эксперимента не наблюдается (табл.17).

Таблица 17.

Реакция на введение обзидана у десимпатизированных крыс различного  
возраста после двусторонней ваготомии

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	382±11,3	382±11,1	349±10,0 **	316±5,8 ***	297±5,2 ***	286±5,2 ***	282±5,1 ***
УОК, (мл)	0,031±0,001	0,030±0,001	0,032±0,001	0,033±0,001	0,032±0,001	0,031±0,001	0,031±0,001
МОК, (мл/мин)	11,72±0,66	11,50±0,72	11,06±0,55	10,31±0,48 *	9,59±0,34 **	8,86±0,31 ***	8,68±0,31 ***
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	455±8,1	430±9,2 **	411±6,8 ***	383±4,3 ***	366±5,8 ***	353±4,5 ***	351±4,6 ***
УОК, (мл)	0,075±0,004	0,083±0,005	0,088±0,007 *	0,085±0,008	0,093±0,005 **	0,086±0,007	0,089±0,008 *
МОК, (мл/мин)	34,31±2,14	35,74±1,98	36,11±2,77	32,54±3,03	33,90±2,03	30,27±2,53	31,17±2,73
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	463±4,2	440±1,4 ***	424±1,9 ***	385±3,0 ***	371±3,2 ***	361±3,6 ***	355±4,2 ***
УОК, (мл)	0,081±0,003	0,087±0,003	0,093±0,004 **	0,105±0,006 ***	0,097±0,006 **	0,095±0,008 *	0,094±0,008 *
МОК, (мл/мин)	37,57±1,53	38,33±1,29	39,55±1,59	40,33±2,14	36,19±2,20	34,22±2,53	33,50±2,47 *
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	429±7,6	387±6,1 ***	350±3,0 ***	328±5,0 ***	319±5,5 ***	310±6,4 ***	294±11,0 ***
УОК, (мл)	0,088±0,004	0,102±0,005 *	0,087±0,012	0,107±0,006 **	0,103±0,006 *	0,112±0,007 **	0,111±0,007 **
МОК, (мл/мин)	37,99±1,64	39,47±1,88	30,58±4,20	34,94±2,06	33,03±1,96 *	34,77±2,16	32,49±2,59 *

**Продолжение таблицы 17.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	443±9,2	409±8,3 ***	384±9,1 ***	372±9,1 ***	364±8,8 ***	350±8,4 ***	349±8,6 ***
УОК, (мл)	0,122±0,006	0,144±0,006 **	0,144±0,006 **	0,144±0,007 **	0,145±0,007 **	0,156±0,008 ***	0,152±0,007 ***
МОК, (мл/мин)	53,88±2,19	58,90±2,01 *	55,26±1,94	53,39±2,20	52,59±2,14	54,57±2,92	53,18±2,37
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	403±5,4	369±5,4 ***	346±4,6 ***	332±6,0 ***	324±5,5 ***	318±6,0 ***	313±6,9 ***
УОК, (мл)	0,125±0,003	0,137±0,004 **	0,141±0,004 **	0,138±0,003 **	0,144±0,004 ***	0,135±0,004 *	0,141±0,005 **
МОК, (мл/мин)	50,30±1,36	50,54±1,84	48,92±1,62	45,81±1,29 **	46,87±1,43 *	42,86±1,42 ***	44,27±1,61 **
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)							
Показатели	Исходные значения	После введения	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	395±7,2	360±5,8 ***	338±4,8 ***	326±4,8 ***	318±4,0 ***	314±4,4 ***	313±4,6 ***
УОК, (мл)	0,208±0,002	0,217±0,005	0,248±0,003 ***	0,241±0,006 ***	0,257±0,001 ***	0,241±0,004 ***	0,240±0,004 ***
МОК, (мл/мин)	81,93±1,34	78,07±2,41	83,67±1,27	78,57±1,87	81,71±0,98	75,72±1,98 **	74,88±2,00 **

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

У 21-дневных крысят введение обзидана вызывает к 15 мин постепенное урежение сердцебиений с  $455 \pm 8,1$  до  $351 \pm 4,6$  уд/мин, что ниже исходного уровня на 22,8% ( $p < 0,001$ ), при этом УОК также постепенно к концу эксперимента достоверно увеличивается на 17,7% ( $p < 0,05$ ).

Введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов обзидана на фоне двусторонней ваготомии 28-дневным десимпатизированным крысятам приводит к 15 мин постепенному достоверному урежению ЧСС с  $463 \pm 4,2$  до  $355 \pm 4,2$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), при этом наблюдается повышение УОК и в конце эксперимента его значение составляет  $0,094 \pm 0,008$  мл, что достоверно выше исходного показателя на 16,4% (табл.17).

После введения обзидана у 42-дневных крыс экспериментальной группы наблюдается достоверное урежение ЧСС, которое сопровождается достоверным увеличением УОК. К концу эксперимента ЧСС снижается на 31,6% ( $p < 0,001$ ), а УОК увеличивается на 25,1% ( $p < 0,01$ ) (табл.17).

Вследствие внутривенной инъекции обзидана у 56-дневных животных происходит к 15 мин достоверное урежение ЧСС до  $349 \pm 8,6$ , что на 21,3% ( $p < 0,001$ ) ниже исходного значения. После введения обзидана в течение всего эксперимента наблюдается постепенное повышение УОК с  $0,122 \pm 0,006$  до  $0,152 \pm 0,007$  мл ( $p < 0,001$ ).

У 70-дневных крыс экспериментальной группы внутривенное введение обзидана вызывает к 15 мин достоверное снижение ЧСС с  $403 \pm 5,4$  до  $313 \pm 6,9$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и повышение УОК с  $0,125 \pm 0,003$  до  $0,141 \pm 0,005$  мл ( $p < 0,01$ ).

Внутривенное введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов обзидана на фоне двусторонней ваготомии у взрослых 120-дневных десимпатизированных крыс вызывает к 15 мин постепенное урежение ЧСС на 20,8% ( $p < 0,001$ ), а УОК после введения обзидана УОК повышается к 5 мин на 23,7% ( $p < 0,001$ ), с последующим некоторым снижением к концу эксперимента (табл.17).

Таким образом, сравнительный анализ реакции показателей деятельности сердца контрольных и десимпатизированных животных на введение неспецифического блокатора  $\beta$  - адренорецепторов обзидана на фоне перерезанных БН показал, что с 14-ти до 28-дневного возраста существенных отличий в реакции сердца на обзидан нет. Выраженная положительная реакция



УОК на введение обзидана у обеих исследуемых групп животных начинает проявляться с 3-х, 4-х недельного возраста, что является определенным подтверждением формирования у крыс в данном возрасте механизмов, регулирующих инотропную функцию сердца.

Хотелось бы подчеркнуть, когда у интактных животных с возрастом реакция частоты сердечных сокращений на обзидан уменьшается, у десимпатизированных животных такой динамики не наблюдается. Данный факт показывает значительную роль  $\beta$  – адренорецепторов, видимо, внутрисердечных адренергических волокон в регуляции деятельности сердца десимпатизированных крыс.

#### **4.7. Чувствительность сердца десимпатизированных крыс различного возраста на пороговую стимуляцию эфферентных волокон блуждающих нервов на фоне блокады $\beta$ -адренорецепторов**

Согласно литературным данным (Agostini E. et al., 1957) в составе БН количество афферентных волокон 14-15 раз больше чем эфферентных, кроме того в составе БН у крыс имеется до 48% симпатических проводников (Белоусов Р.В., 1994). На наш взгляд, данная серия экспериментов со стимуляцией эфферентных волокон предварительно перерезанных БН на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов, позволит выявить роль адренергических влияний при изменениях УОК и ЧСС в момент стимуляции.

Во время стимуляции пороговым током эфферентных волокон БН у 14-дневных крысят экспериментальной группы на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов обзиданом наблюдается достоверное снижение ЧСС на 6,2% ( $p < 0,01$ ) и некоторое уменьшение УОК и их значения равняются  $271 \pm 7,0$  уд/мин и  $0,028 \pm 0,001$  мл соответственно (табл.18). В дальнейшем, к 30 с. наблюдается полное восстановление данных показателей и в последующем они практически не изменяются.

Таблица 18.

Реакция на двустороннюю стимуляцию дистальных концов блуждающих нервов на фоне введения обзидана у десимпатизированных крыс различного возраста

Динамика показателей деятельности сердца у 14-дневных крыс (n=19)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	289±6,4	271±7,0 **	293±7,1	291±6,6	287±7,4	284±7,4	284±7,1	286±7,3
УОК, (мл)	0,029±0,001	0,028±0,001	0,028±0,002	0,032±0,002	0,032±0,003	0,029±0,001	0,026±0,001	0,029±0,002
МОК, (мл/мин)	8,25±0,42	7,57±0,41	8,28±0,48	9,18±0,51	9,30±0,65	8,18±0,39	7,52±0,37	8,34±0,52
Динамика показателей деятельности сердца у 21-дневных крыс (n=12)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	358±3,6	333±2,7 ***	365±4,6	368±6,3	363±5,1	360±5,1	357±4,4	356±4,2
УОК, (мл)	0,091±0,002	0,082±0,002 ***	0,090±0,002	0,091±0,002	0,079±0,002 ***	0,083±0,002 ***	0,084±0,002 ***	0,082±0,002 ***
МОК, (мл/мин)	32,73±0,60	27,26±0,53 ***	32,76±0,59	33,62±0,68	28,82±0,53 ***	30,01±0,59 **	29,89±0,57 **	29,34±0,56 **
Динамика показателей деятельности сердца у 28-дневных крыс (n=18)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	358±5,0	331±4,2 ***	364±6,9	362±6,4	358±4,9	357±5,1	357±5,3	357±5,4
УОК, (мл)	0,084±0,002	0,075±0,003 *	0,084±0,005	0,083±0,005	0,079±0,003	0,078±0,003	0,075±0,003 *	0,074±0,003 *
МОК, (мл/мин)	30,01±0,89	24,68±1,05 **	30,51±1,73	30,08±1,84	28,17±1,31	28,05±1,13	26,79±1,12 *	26,62±1,16 *
Динамика показателей деятельности сердца у 42-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	291±9,1	269±10,5 **	297±8,8	296±8,6	292±9,2	294±9,4	295±9,4	295±9,5
УОК, (мл)	0,110±0,007	0,090±0,004 **	0,108±0,007	0,105±0,005	0,111±0,008	0,107±0,007	0,106±0,007	0,102±0,004
МОК, (мл/мин)	31,94±2,40	24,30±1,68 **	32,22±2,41	30,98±2,02	32,44±2,71	31,32±2,58	31,19±2,39	29,98±1,70

**Продолжение таблицы 18.**

Динамика показателей деятельности сердца у 56-дневных крыс (n=17)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	356±7,3	329±7,2 **	359±7,0	360±6,9	356±7,2	355±7,1	353±7,0	353±7,2
УОК, (мл)	0,155±0,006	0,142±0,006 *	0,157±0,006	0,154±0,007	0,161±0,008	0,157±0,008	0,152±0,008	0,143±0,010
МОК, (мл/мин)	55,18±2,51	46,83±2,31 **	56,25±2,17	55,39±1,82	57,26±3,04	55,60±3,40	53,68±2,82	50,55±4,45
Динамика показателей деятельности сердца у 70-дневных крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	309±6,9	282±5,8 **	311±6,8	310±6,8	307±6,7	305±6,8	304±6,7	303±6,7
УОК, (мл)	0,141±0,004	0,125±0,006 **	0,136±0,008	0,139±0,005	0,143±0,004	0,146±0,004	0,143±0,005	0,147±0,005
МОК, (мл/мин)	43,54±1,48	35,20±1,66 ***	42,32±2,71	43,17±1,55	43,97±1,46	44,48±1,43	43,35±1,69	44,39±1,45
Динамика показателей деятельности сердца у взрослых крыс (n=13)								
Показатели	Исходные значения	В момент стимуляции	30 с.	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
ЧСС, (уд/мин)	313±4,5	285±5,2 ***	314±4,2	314±4,2	310±4,0	310±3,8	309±4,2	309±4,2
УОК, (мл)	0,238±0,004	0,191±0,009 ***	0,217±0,008 *	0,231±0,010	0,242±0,005	0,225±0,007	0,235±0,006	0,213±0,009 **
МОК, (мл/мин)	74,65±1,92	54,29±2,60 ***	68,11±2,16 *	72,39±2,73	75,19±1,84	69,99±2,52	72,67±1,91	65,86±2,95 **

Примечание: достоверность различий по парному критерию между исходными и последующими значениями \* p<0,05;

\*\*\* p<0,01;

\*\*\* p<0,001

У 21-дневных крысят двусторонняя стимуляция дистальных концов БН на фоне введения обзидана вызывает достоверное снижение ЧСС с  $358 \pm 3,6$  до  $333 \pm 2,7$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и уменьшение УОК на 10,5% ( $p < 0,001$ ). В последующем, к 30 с. наблюдается полное восстановление данных показателей, но в последующем к 15 мин эксперимента наблюдается постепенное снижение УОК на 9,8% (табл.18).

Одномоментная стимуляция эфферентных волокон проходящих в составе БН пороговым током на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов у 28-дневных десимпатизированных крысят приводит к достоверному урежению ЧСС на 7,7% (табл.18) и уменьшению УОК на 10,9% ( $p < 0,05$ ), с последующим их быстрым восстановлением к 30 с. К концу эксперимента наблюдается снижение УОК до  $0,074 \pm 0,003$  мл, что ниже исходного значения на 11%.

В момент стимуляции у 42-дневных крыс экспериментальной группы наблюдается достоверное урежение ЧСС с  $291 \pm 9,1$  до  $269 \pm 10,5$  уд/мин ( $p < 0,01$ ), уменьшение УОК на 17,7% ( $p < 0,01$ ) и его значение равняется  $0,090 \pm 0,004$  мл. В последующем к 30 с. данные показатели восстанавливаются, но в динамике УОК к концу эксперимента отмечается некоторое снижение (табл.18).

Двусторонняя стимуляция дистальных концов БН после введения обзидана у 56-дневных десимпатизированных животных вызывает достоверное урежение ЧСС на 7,7% и уменьшение УОК на 8,1% ( $p < 0,05$ ). В последующем, к 30 с. наблюдается восстановление данных показателей, но УОК к 15 мин эксперимента снижается на 7,6%.

Во время одномоментной стимуляции эфферентных волокон БН пороговым током после инъекции обзидана у 70-дневных крыс экспериментальной группы происходит кратковременное урежение ЧСС до  $282 \pm 5,8$  уд/мин ( $p < 0,01$ ). При этом УОК также достоверно снижается на 11,4% и равняется  $0,125 \pm 0,006$  мл. В последующем отмечается быстрое восстановление данных показателей и в дальнейшем они существенно не изменяются (табл.18).

Стимуляция дистальных концов БН, на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов обзиданом у взрослых десимпатизированных животных,

приводит к кратковременному достоверному урежению ЧСС с  $313 \pm 4,5$  до  $285 \pm 5,2$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) и уменьшению УОК на 20% ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем, к 30 с. ЧСС восстанавливается, а УОК к 3 мин, с последующим снижением к 15 мин до  $0,213 \pm 0,009$  мл, что ниже исходного показателя на 10,6%.

Таким образом, в отличие от двусторонней стимуляции целостных и дистальных концов, предварительно перерезанных БН, стимуляция эфферентных волокон БН на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов у обеих исследуемых групп животных вызывает достоверное снижение ЧСС и достоверное уменьшение УОК, что подтверждает участие  $\beta$ -адренорецепторов в регуляции деятельности сердца и у десимпатизированных животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена исследованию возрастных особенностей становления влияния вагуса на частоту сердцебиений и сократимость миокарда, асимметрии регуляторных влияний, чувствительности сердца интактных и десимпатизированных крыс на пороговую одно- и двустороннюю стимуляцию блуждающих нервов. С этой целью мы определяли величину порогового стимулирующего тока, вызывающей урежение частоты сердечных сокращений на 5-10% (Батрак Г.Е., Кудрин А.Н., 1979) и параллельно исследовали динамику ударного объема крови и минутного объема кровообращения при одно- и двусторонней стимуляции целостных нервов и дистальных концов предварительно перерезанных блуждающих нервов с 14-ти до 120-ти дневного возраста у интактных и десимпатизированных крыс.

Для анализа сердечной деятельности в ходе всего эксперимента на комплексной электрофизиологической лаборатории параллельно регистрировали электрокардиограмму и дифференцированную реограмму, с математической обработкой электрокардиограммы по методу Р.М.Баевского (Баевский Р.М. и др., 1984) и дифференцированной реограммы для расчета УОК по методу W.Q. Kubichek (1974) в модификации Р.А. Абзалова (1985) и А.М. Бадаквы (1989). Использование ЭВМ для анализа сердечной деятельности позволило регистрировать и анализировать большое количество показателей деятельности сердца на протяжении длительного времени.

Сравнительный анализ показателей сердечной деятельности интактных и десимпатизированных крыс с 14-ти до 120-ти дневного возраста выявил следующие особенности. В процессе роста у животных опытной и контрольной группы происходит постепенное увеличение УОК. Однако, у десимпатизированных крыс по сравнению с интактными, объем сердечного выброса, начиная с 21-дневного возраста, несколько отстает в величине, достигая достоверных различий у 28-дневных животных ( $p < 0,05$ ). В ходе дальнейшего роста, в предпубертатном и пубертатном периоде развития, значение УОК у десимпатизиро-

ванных крыс достоверно ниже, чем у интактных животных. Однако, у взрослых крыс разница в величине УОК слабо выражена.

Фармакологическая десимпатизация гуанетидин сульфатом в наших экспериментах вызывает некоторое учащение сердечного ритма во всех исследуемых возрастах. На повышенный уровень ЧСС у десимпатизированных крыс указывают многие авторы (Борисов М.М., 1975; Родионов И.М. и др., 1981; Абзалов Р.А. Ситдилов Ф.Г., 1986; Brody, 1964). В своих исследованиях Родионов с сотр. объясняют высокое значение ЧСС у десимпатизированных животных уменьшением периферического сопротивления из-за снижения тонуса периферических сосудов вследствие десимпатизации (Родионов И.М. и др., 1982). Кроме того, у крыс экспериментальной группы максимальные значения ЧСС характерны 28-дневным животным, а у контрольных животных максимальные значения ЧСС наблюдаются в 21-дневном возрасте. Видимо это связано с отставанием в росте и развитии десимпатизированных крысят, которое задерживается вследствие введения препарата. У обеих исследуемых групп животных минимальные значения ЧСС характерны взрослым животным, и составляют  $341 \pm 4,7$  уд/мин у интактных и  $372 \pm 6,4$  уд/мин у десимпатизированных крыс соответственно.

В литературе существует несколько вариантов трактовки возрастной брадикардии. Одни авторы считают, что она обусловлена повышением парасимпатических влияний (Фролькис В.В., 1975; Александрова Л.А., 1982; Аршавский И.А., 1982) другие исследователи объясняют снижением симпатических и повышением парасимпатических влияний (Адольф Э.Ф., 1971; Абзалов Р.А., 1985; Нигматуллина Р.Р. и др., 1993). Установлено, что на ранних этапах постнатального развития ЧСС в основном обусловлена внутрисердечными регуляторными влияниями, а в дальнейшем ведущую роль берет на себя экстракардиальная нервная регуляция (Адольф Э.Ф., 1971; Кулаев Б.С., Анциферова Л.И., 1981; Абзалов Р.А., 1987; Зефилов Т.Л. и др., 1996, 1997, Зефилов Т.Л., 1999).

По нашим данным, симпатические и парасимпатические нервные влияния в онтогенезе раньше регулируют частоту сердечных сокращений, а позже сократимость миокарда. Аналогичные результаты были получены и при созревании в онтогенезе сократительных свойств кишечника (Е.М.Кобакова, 1968)

Рецепторные структуры сердца, по данным Е.М.Крохиной окончательного морфологического развития у щенков достигается к 2-2,5 месяцам, что совпадает и со временем тонической вагусной регуляции сердца. При этом адренергическая иннервация сердца созревает раньше холинергической (Е.М.Крохиной, 1973)

Для обнаружения адренергической иннервации сердца мы использовали люминесцентный метод Фалька (Ф.Г.Ситдилов, 1974). У щенков недельного возраста адренергическая иннервация сердца обнаруживается в виде люминесцирующих тяжей, идущих вдоль коронарных сосудов, встречаются и варикозные расширения в нервных волокнах и отходящие в сократительный миокард веточки.

У щенков в возрасте одного месяца (вторая возрастная группа) в миокарде левого желудочка интенсивность свечения адренергических волокон, выраженность варикозных расширений не отличается от таковых из миокарда левого желудочка взрослых собак, но плотность гранул, симпатических терминалей выше у взрослых животных.

Многочисленные опыты на собаках, сделанные в нашей лаборатории, убеждают, что основной формой взаимоотношений между экстракардиальными нервами является взаимокompенсация. Взаимокompенсация при одновременном раздражении блуждающего (непосредственно) и симпатического (рефлекторно) нервов на сердце получена О.Д.Курмаевым (1950), а также И.И.Тахтаревой (1964) и Л.Г.Амировым (1966). Адаптация сердца при длительном симпатическом воздействии, согласно нашим исследованиям, быстрее происходит в условиях интактности парасимпатического аппарата сердца.

Взаимокompенсаторное адаптационное значение блуждающих нервов в онтогенезе проявляется не сразу, а по мере структурно-функционального созре-



вания парасимпатического аппарата сердца. У щенков первой и второй возрастных групп, когда еще не готов к функционированию холинергическая структура миокарда, адаптация при раздражении симпатического нерва происходит достоверно медленнее. У холонокровных интактность центрального парасимпатического аппарата в показателях адаптации сердца отражается незначительно. Следовательно, взаимоотношения экстракардиальных нервов в филогенезе приобретаются на определенных этапах развития.

Установлено компенсационное значение влияния симпатического нерва к вагусному эффекту и в деятельности желудочных желез (А.Г.Хрипкова, 1962), однако в ранний постнатальный период определенные взаимоотношения между симпатической и парасимпатической нервными системами в регуляции и двигательной функции тонкого кишечника отсутствует (Е.М.Кобакова, 1968). По данным Н.И.Гращенкова, Г.Н.Кассиль (1966) в условиях нормальной жизнедеятельности организма активность симпатических веществ компенсируется (уравновешивается) активностью парасимпатических. Этот принцип взаимоотношений экстракардиальных нервов находит подтверждение и в теории систем (принцип Ле Шателье), согласно которой, при изменении равновесия системы она ответит на это такими процессами, которые противодействуют результирующим изменениям или сводят их к нулю (Г.Уотермен, 1971)

В настоящее время, по-видимому, возрастную брадикардию нельзя трактовать только как эффект усиления парасимпатических и ослабления симпатических влияний на сердце. Основным недостатком данной теории является перенос результатов экспериментов с введением животным атропина и обзидана на деятельность парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Данные результаты можно расценивать только как эффект антагонистического воздействия на ту или иную группу рецепторов. Вероятно, взрослый организм за счет увеличения УОК и снижения ЧСС переходит к более экономному режиму кровоснабжения организма.

С возрастом МОК у обеих исследуемых групп животных постепенно увеличивается, достигая максимальных значений у взрослых крыс. С 21-

дневного возраста МОК десимпатизированных крысят начинает отставать в величине от данного показателя интактных животных, достигая достоверных различий у 42-х, 56-ти и 70-дневных крыс. А у взрослых десимпатизированных крыс МОК, наоборот, больше, чем у интактных, так как у них сохраняются более высокие значения ЧСС. Таким образом, сравнительный анализ показателей деятельности сердца исследуемых групп животных показал, что у десимпатизированных животных ударный объем крови меньше, но это компенсируется у них более высокими значениями ЧСС.

Безусловно, интересным и ценным для более полного понимания возрастных особенностей регуляции сердечной деятельности в постнатальном онтогенезе является исследование стимуляции и перерезки БН у контрольных и десимпатизированных животных. Применение данных экспериментальных вмешательств позволили нам выяснить чувствительность сердца при одно- и двусторонней стимуляции блуждающих нервов и выявить роль афферентных и эфферентных волокон БН в развивающейся брадикардии в момент стимуляции. Так как в составе вагуса проходят эфферентные и афферентные нервные проводники. Кроме этого, при ваготомии у крыс происходит перерезка и симпатических постганглионарных нервных волокон, проходящих в составе блуждающих нервов этих животных.

В своих исследованиях мы провели серии экспериментов по изучению чувствительности сердца при одно- и двусторонней стимуляции целостных БН и двусторонней стимуляции дистальных концов БН, а также исследовали динамику ударного объема крови, частоты сердцебиений при пороговой стимуляции БН у интактных и десимпатизированных крыс от 14-ти до 120-дневного возраста. Исследование чувствительности сердца десимпатизированных крыс на пороговую стимуляцию БН в разные этапы постнатального онтогенеза позволит дополнить и расширить представления о нервной регуляции деятельности сердца. Так как имеющиеся работы по определению чувствительности сердца выполнены в основном при введении гуморальных веществ и при стимуляции симпатических нервов.

Анализ пороговых параметров тока, вызывающих урежение ЧСС на уровне 5-10% при стимуляции БН десимпатизированных и контрольных крыс показал, что пороговый ток в большинстве исследуемых возрастных группах выше у контрольных животных. Повышение чувствительности сердца десимпатизированных животных к стимуляции БН по-видимому определяется компенсаторным увеличением чувствительности холинорецепторов вследствие ослабления адренергических влияний. Однако, в 21-го и 56-дневном возрасте наблюдается исключение, когда пороговый ток, необходимый для урежения сердцебиений выше у десимпатизированных животных.

В постнатальном онтогенезе у крыс экспериментальной и контрольной групп чувствительность сердца на стимуляцию БН снижена в пубертатном возрасте и у взрослых контрольных животных. В исследованиях Александрова Л.А. (1982) и Гильмутдинова Р.И. (1991) тоже отмечают снижение чувствительности на введение экзогенного АХ с возрастом.

Видимо, все это связано с тем, что пубертатный период развития сопровождается выраженными изменениями эндокринной системы, которые оказывают весьма активное и разнообразное влияние на механизмы, регулирующие деятельность сердца. Известно влияние на деятельность сердца щитовидной железы (Држевецкая И.А., 1987; Wheatley A.M. et al., 1990; Heckman M., Zimmer H.G., 1992; Zimmer H.G. et al., 1995; Segal J. et al., 1996). Существенное влияние на ритм и силу сокращения сердца крысы оказывают и паращитовидные железы (Schleiffer R. et al., 1991). Установлено прямое модулирующее влияние половых гормонов на сердечный ритм крыс различного возраста через ослабление симпатических и усиление парасимпатических влияний на сердце (Ноздрачев А.Д., 1995; Eckstein N. et al., 1994; Du X.J. et al., 1995). Изменения синтеза катехоловых аминов в надпочечниках, для крыс это преимущественно адреналин, оказывают существенное влияние на ритм и силу сокращения миокарда, реализуемые через  $\beta_1$ -адренорецепторы и связанную с ними систему цАМФ-аденилатциклаза. В результате этого происходит увеличение ударного и минутного объемов крови и частоты сердцебиений (H.Kiumura et al., 1994,

U.Jahnel et al., 1994). В половозрелом возрасте, вероятно происходит некоторое снижение роли экстракардиальных влияний в регуляции сердечной деятельности и увеличение значения внутрисердечных регуляторных механизмов.

Проведенная нами электрическая стимуляция как правого, так и левого блуждающих нервов оказывает выраженный эффект на хронотропную функцию сердца. Однако, чувствительность при левосторонней стимуляции БН у обеих исследуемых групп животных, за исключением пре- и пубертатного периода развития ниже чем стимуляция правого вагуса и требует большего порогового значения стимулирующего тока, что вероятно, связано асимметрией влияния БН на сердечную деятельность.

Различную чувствительность сердца при стимуляции правого и левого блуждающих нервов, по-видимому, можно объяснить различием их мест приложения. Правый блуждающий нерв регулирует деятельность синусно-предсердного узла, а левый - атриовентрикулярного. Результаты, полученные нами на крысах, согласуются с литературными данными, установленными ранее на других видах животных (Новак Ю.В., 1941; Аршавский И.А., 1948; Амиров Л.Г., 1966; Ситдилов Ф.Г., 1974; Смирнов В.М., 1989; Plecha D.M. et al, 1988; Levy M.N., 1989 и др.).

Правосторонняя стимуляция БН пороговым током у интактных крысят молочного периода развития (14-ти и 21-дневные) вызывает лишь снижение ЧСС, а у десимпатизированных животных данного возраста во время стимуляции наблюдается снижение и объема сердечного выброса, что по-видимому является следствием нарушения возможности компенсаторной реакции у десимпатизированного сердца. Отрицательная инотропная реакция на стимуляцию проявляется и у 28-ми и 42-дневных у обеих исследуемых групп животных и это снижение более выражено у десимпатизированных крысят. У 56-дневных животных обеих групп животных в ответ на стимуляцию правого БН проявляется слабо выраженная положительная инотропная реакция. У 70-ти и у взрослых десимпатизированных животных, как и у контрольных крыс данного возраста, существенных изменений УОК в момент стимуляции не наблюдается,

что по-видимому определяется формированием в данном возрасте асимметрии влияния БН на силу и частоту сердечных сокращений (Миннахметов Р.Р. 1999).

У 14-дневных крысят контрольной группы левосторонняя стимуляция вызывает некоторое увеличение УОК, тогда как во время правосторонней стимуляции УОК не изменяется. У десимпатизированных 2-х недельных крысят стимуляция левого вагуса приводит к урежению сердечного ритма, при этом УОК не изменяется, а во время правосторонней стимуляции наблюдается и некоторое снижение УОК.

У 3-х, 6-ти, 8-ми недельных крысят обеих исследуемых групп в момент стимуляции левого вагуса пороговым током в динамике УОК существенных изменений не наблюдается. У 4-х недельных крысят в ответ на стимуляцию у контрольных животных наблюдается некоторая отрицательная реакция, а у десимпатизированных – положительная реакция, но эти изменения мало выраженные и не достигают достоверности.

Выраженная отрицательная инотропная реакция на фоне достоверного урежения сердечбиений наблюдается во время стимуляции левого вагуса у 70-дневных и взрослых животных контрольной группы, с достоверным снижением у взрослых крыс. У десимпатизированных животных 70-дневного возраста во время стимуляции УОК существенно не изменяется, а у взрослых крыс также достоверно снижается.

Таким образом, в отличие от правосторонней стимуляции, во время левосторонней стимуляции БН у взрослых крыс обеих исследуемых групп на фоне достоверного снижения ЧСС, достоверно уменьшается и УОК. Полученные данные являются подтверждением асимметрии влияния БН на деятельность сердца, указывая, что регуляция инотропной функции сердца в большей степени осуществляется левым БН. Левосторонняя стимуляция БН пороговым током для ЧСС у растущих крысят существенных достоверных изменений УОК не вызывает.

Во всех возрастах у обеих исследуемых групп животных односторонняя стимуляция правого или левого БН требует большего значения стимулирующего тока, чем одномоментная стимуляция обеих БН.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН пороговым током у интактных и десимпатизированных животных вызывает урежение ЧСС у всех исследуемых возрастов. Во время стимуляции в молочном и предпубертатном периоде развития (14-ти – 42-дневные) у десимпатизированных крыс в динамике УОК наблюдается некоторое снижение, а у 56-дневных – выраженное снижение, достигая достоверных снижений у 70-ти и у взрослых десимпатизированных животных. У интактных крыс данное экспериментальное вмешательство в 14-дневном возрасте вызывает некоторое увеличение УОК, в 28-ми и 42-х дневном – снижение. В остальных исследуемых возрастах (21-го, 56-ти, 70-ти, 120-ти дневные) в момент стимуляции УОК практически не изменяется. В ответ на двустороннюю стимуляцию у интактных крыс отрицательная инотропная реакция с возрастом исчезает, а у десимпатизированных крыс, напротив с возрастом увеличивается. Вероятно эти особенности реакции сердца десимпатизированных крыс на стимуляцию БН связано с деструкцией симпатической нервной системы. Видимо возбуждение симпатической нервной системы в момент стимуляции БН у интактных животных, особенно у взрослых, позволяет поддерживать МОК.

Для выявления роли эфферентных нервных волокон, проходящих в составе блуждающих нервов, нами были проведены серии экспериментов с одномоментной электрической стимуляцией дистальных отрезков предварительно перерезанных БН. На наш взгляд, стимуляция эфферентных волокон блуждающих нервов позволит выявить роль парасимпатической и симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца. К тому же, исследование одномоментной двусторонней ваготомии на динамику ЧСС и УОК у десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе представляет определенный научный интерес. Так как имеющиеся работы с перерезкой БН у десимпатизированных животных в основном выполнены на взрослых собаках и исследования в

основном касались только хронотропной функции сердца. В опытах Никольской М.Г. с соавт. (1975) и Удельнова М.Г. (1961) хирургическая или фармакологическая десимпатизация устраняла постваготомическую тахикардию, а в исследованиях Конради Г.П. (1980) десимпатизация наоборот таким эффектом не обладала. Согласно работам Смирнова В.М. (1995), симпатическая нервная система не участвует в развитии постваготомической тахикардии.

Одномоментная перерезка обоих БН во всех исследуемых возрастах интактных и десимпатизированных животных вызывает достоверное повышение ЧСС, которая и в конце эксперимента у всех возрастных групп экспериментальных животных сохраняется выше исходного показателя. Тогда как, у 14-дневных и взрослых интактных крыс отмечается восстановление данного показателя. Двусторонняя ваготомия у десимпатизированных растущих крыс вызывает кратковременное уменьшение УОК, с последующим увеличением к концу эксперимента. У интактных животных всех возрастов данное экспериментальное вмешательство вызывает снижение УОК, с дальнейшим восстановлением к концу эксперимента у 14-ти – 56-дневных крысят и некоторым увеличением у 70-ти и взрослых животных.

Таким образом, восстановление ЧСС и УОК, наблюдаемое у большинства групп интактных крыс может быть связано с тормозным эффектом симпатических постганглионаров на внутрисердечные парасимпатические нейроны. Вероятно, симпатические нейроны действуя на внутрисердечные рефлекторные дуги участвуют в поддержании определенного сердечного ритма.

Известно, что аппликация колхицина вызывает блокаду аксонального транспорта в волокнах блуждающего нерва. Показано, что после такой блокады наблюдается изменение всех показателей variability сердечного ритма (Т.Л.Зефилов, 1999). Наблюдается увеличение симпатических и ослабление парасимпатических влияний на сердце, по видимому из-за ослабления импульсной тонической активности в волокнах блуждающего нерва.

Для порогового урежения ЧСС при двусторонней стимуляции дистальных концов БН необходим более сильный ток, чем для одномоментной стиму-

ляции целостных БН. Причем, эта разница в величине порогового стимулирующего тока более выражена у интактных крыс.

Данный факт определенным образом подтверждает участие афферентных волокон БН в развивающейся брадикардии во время стимуляции БН. Видимо, возбуждение афферентных волокон, проходящих в составе БН, вызывает возбуждение центров симпатической нервной системы. Вероятно, положительная симпатическая модуляция как феномен акцентированного антагонизма симпато-парасимпатических взаимодействий активизирует парасимпатические влияния (Леви М.Н., Мартин П.Ю., 1990). В момент стимуляции только эфферентных волокон БН, исключается возбуждение симпатической системы и видно поэтому, чувствительность сердца на стимуляцию у контрольных крыс снижается. У крыс опытной группы, имеющих дефицит симпатических нервных влияний, разница в величине стимулирующего тока между одномоментной стимуляцией целостных нервов и во время стимуляции дистальных концов предварительно перерезанных блуждающих нервов мало выражена.

Во время двусторонней стимуляции дистальных концов, предварительно перерезанных БН, в отличие от двусторонней стимуляции целостных нервов у интактных и десимпатизированных животных во всех возрастных группах на фоне достоверного снижения ЧСС, увеличивается УОК. Но это увеличение УОК не достигает достоверности.

С целью исключения возбуждения симпатических проводников, которых в составе БН крыс присутствует до 48% (Белоусов Р.В., 1994) проводили стимуляцию на фоне введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов – обзидана.

Введение неспецифического блокатора  $\beta$  - адренорецепторов обзидана на фоне перерезанных БН у всех исследуемых групп интактных и контрольных животных вызывает достоверное снижение ЧСС и достоверное увеличение УОК, свидетельствуя о важном значении этих рецепторов в механизмах регуляции деятельности сердца. У контрольных крыс наиболее выраженное урежение ЧСС на введение препарата наблюдается у крыс молочного периода развития, что вероятно связано с повышенной чувствительностью  $\beta$  - адренорецепто-



ров растущих крысят при низкой их плотности (Fraser J. et al., 1981; Fleisch J.H., 1981; Stiles G.L., 1984). У контрольных животных с возрастом реакция частоты сердечных сокращений на обзидан уменьшается, а у десимпатизированных животных такой динамики не наблюдается. Данный факт показывает значительную роль  $\beta$  – адренорецепторов, видимо, внутрисердечных рефлекторных дуг в регуляции деятельности сердца десимпатизированных крыс у которых сохраняется повышенная чувствительность  $\beta$  - адренорецепторов.

После внутривенной инъекции обзидана в бедренную вену выраженное увеличение УОК начинает проявляться у крыс с 3-х, 4-х недельного возраста, что является подтверждением начала становления регуляторных механизмов инотропной функции сердца у крыс в этом возрасте.

Двусторонняя стимуляция эфферентных волокон БН на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов обзиданом у десимпатизированных и у интактных животных во всех возрастах требует еще большего значения пороговой силы тока, чем двусторонняя стимуляция целостных нервов и двусторонняя стимуляция дистальных концов БН.

Стимуляция эфферентных волокон БН на фоне блокады  $\beta$  - адренорецепторов, в отличие от двусторонней стимуляции целостных и дистальных концов, предварительно перерезанных БН, у обеих исследуемых групп животных вызывает достоверное снижение ЧСС и достоверное уменьшение УОК, что подтверждает участие  $\beta$  - адренорецепторов в регуляции деятельности сердца и у десимпатизированных животных.

В основе механизмов, определяющих изменения хронотропии сердца, вероятно, лежат количественные и качественные изменения разных подтипов рецепторов. Показано, что имеющиеся в миокардиоцитах два подтипа  $\alpha_1$ - адренорецепторов при связывании с норадреналином вызывают разный хронотропный эффект (del Balzo et al., 1990). Соответственно, изменения плотности и активности этих рецепторов будут вызывать различную динамику частоты сердечбиений, изменяющейся с возрастом (Whitsett J.A., Darovec-Beckerman C., 1981; Horn E.M. et al., 1989; Kuznetsov V. et al., 1995). Показано, что плотность

рецепторов зависит также и от уровня симпатической активности (Fraser J. et al., 1981). Согласно исследованиям парасимпатическая иннервация формируется к моменту рождения (Marvin W.J. et al., 1980). Симпатические влияния уславливаются позже, с третьей по пятую неделю постнатального онтогенеза (Rockson S.G. et al., 1981; Sun L.S. et al., 1988; Xiao R.P. et al., 1995). По данным Крохиной Е.М. (1973), Швалева В.Н. и др. (1992), Kojima M. et al (1990) иннервация предсердий крыс приобретает черты, свойственные взрослому организму на 30-60-й дни постнатального развития.

Таким образом, возрастные изменения деятельности сердца обусловлены многими факторами, главными из них следует считать полноценное формирование внутрисердечных ганглиев и нервных центров, взаимодействие которых, в конечном счете и определяет нормальное функционирование сердечной деятельности (Levi A.J. et al, 1993; Tanaka H. et al., 1996; Guo J. et al., 1997).

Известно, что в организме млекопитающих и человека с возрастом происходит изменение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Многие современные исследователи связывают возрастные изменения деятельности сердца человека и животных с перестройкой рецепторных систем в сердце. По классическим представлениям в вегетативной регуляции сердца участвуют два типа рецепторов:  $\beta$ -АР и М2-ХР. Выполняя антагонистические функции, они являются главными регуляторами функциональных параметров сердца (Myslivecek J. Et al., 2008). Также известно, что в сердце присутствуют и другие типы адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов. С целью выявления роли различных адренорецепторов в механизмах регуляции работы сердца были проведены исследования влияния стимуляции и блокады различных типов и подтипов данных рецепторов. Было показано, что норадреналин вызывает достоверное учащение сердечной деятельности у всех групп животных, за исключением 3-недельных крысят. Фенилэфрин приводит к урежению работы сердца во всех исследованных возрастных группах животных. Изопроterenол вызывает достоверное учащение сердечной деятельности у всех групп животных, за исключением 1-но недельных крысят. Инотропная реакция сердца

на введение агонистов была не столь однозначной. Мы наблюдали разнонаправленную реакцию силы сокращения миокарда предсердий и желудочков на одни и те же концентрации норадреналина, фенилэфрина и изопротеренола, как у взрослых крыс, так и у развивающихся животных. По всей видимости, инотропная реакция на адренергические воздействия может быть как положительной, так и отрицательной и зависит от исходных функциональных особенностей миокарда.

В наших исследованиях показано, что блокада  $\beta$ -АР приводила к урежению работы сердца во всех исследованных возрастных группах животных, а не селективная блокада  $\alpha$ -АР фентоламином не оказывала существенного влияния на сердечный ритм. Однако, при избирательной блокаде  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов мы получили интересные результаты. При блокаде  $\alpha_1$ -адренорецепторов брадикардия с возрастом увеличивалась, а при блокаде  $\alpha_2$ -адренорецепторов, наоборот, уменьшалась. На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что адренергическая регуляция хронотропии сердца крыс осуществляется с участием  $\alpha_1$ -АР и  $\alpha_2$ -АР. Можно предположить, что с возрастом изменяется экспрессия и, как следствие, синаптическая локализация различных типов  $\alpha$ -АР в сердце.

Исследования влияния блокады  $\alpha_1$ B-адренорецепторов на сердечную деятельность крыс при формировании адренергической иннервации, выявили, что с возрастом наблюдалось увеличение выраженности брадикардии после введения хлороэтилклонидина. На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что  $\alpha_1$ B-АР участвуют в регуляции ритма сердца крыс после формирования симпатической регуляции сердечной деятельности. Несомненно, формирование симпатической иннервации сердца в постнатальном онтогенезе оказывает влияние на жизнедеятельность самих адренорецепторов. Полученные результаты могут быть связаны с существованием определенных возрастных различий в экспрессии, плотности, локализации и характеристиках ионных каналов в сердце. Полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что  $\alpha_1$ D-адренорецепторы имеют серьезное функциональное значение для адре-

нергической регуляции ритма сердца на всех этапах постнатального онтогенеза крыс, хотя в литературе функциональная роль этого подтипа в сердце является спорной. Были получены результаты, подтверждающие гипотезу о существенном отличии адренергической регуляции сердечной деятельности у новорожденных крысят. Только в неонатальном периоде развития селективная блокада  $\alpha 1A$ -АР приводила не к урежению сердечной деятельности, что наблюдалось во всех прочих возрастных группах животных, а к учащению работы сердца. Полученные результаты опровергают гипотезу о том, что адренергическая регуляция сердца крыс осуществляется только при участии  $\beta$ -АР. Возможны несколько механизмов противоположного эффекта блокады  $\alpha 1A$ -АР на сердечную деятельность крыс разного возраста. В литературе неоднократно отмечалась особая роль If токов для функций проводящей системы сердца. Было показано наличие существенных возрастных особенностей хронотропной реакции сердца на блокаду If (Зефиоров Т.Л. и др., 2001). Функциональное значение If в рабочих кардиомиоцитах, которые обладают стабильным мембранным потенциалом пока не известно. Исследования по экспрессии HCN каналов указывают на присутствие всех четырех подтипов этих каналов в кардиомиоцитах желудочков (Cerbai E., Mugelli A., 2006; Fenske S. Et. al., 2011a; Mistrik P. Et. al., 2005; Schweizer P.A. et. al., 2009; Stillitano F. Et. al., 2008). Для выявления роли данных токов в функциях рабочих кардиомиоцитов были проведены исследования по изучению блокады If на инотропию миокарда при формировании симпатической регуляции сердца крыс. Выявлено, что блокада If ведет к увеличению сократительной активности миокарда, как в предсердиях, так и в желудочках. Особый интерес представляет реакция рабочего миокарда предсердий и желудочков у 3-недельных животных. У них блокада If вызывала противоположный эффект, что может быть связано с началом формирования симпатической иннервации сердца в данном периоде постнатального онтогенеза. С целью изучения влияния блокады If на параметры электрической активности рабочих кардиомиоцитов мы исследовали действие ZD7288 на длительность потенциала действия рабочего миокарда предсердий и желудочков крысы. Основной эф-

фект блокатора If ZD7288 в рабочем миокарде предсердий и желудочков крыс выражался в замедлении фазы реполяризации потенциала действия.

В настоящее время считается, что деполяризация в атипичных кардиомиоцитах, контролирующая хронотропию сердца, в основном связана с двумя типами ионных токов. Первые это – If, вторые – ICaL. Было выявлено, что именно If является важнейшим эффектором адренергической регуляции сердца крыс непосредственно с момента рождения. Полученные результаты указывают на то, что ICaL не участвуют в адренергической регуляции хронотропии сердца новорожденных крысят, у которых признаки симпатической регуляции отсутствуют.

Считается, что регуляция функции сердца парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы осуществляется при активации M2-ХР. Для выявления роли разных подтипов мускариновых холинорецепторов в регуляции функций развивающегося сердца были проведены исследования с неселективной и селективной блокадой подтипов М-ХР. Результаты исследований по изучению холинергической регуляции сердца крыс показали наличие положительной хронотропной реакции на блокаду третьего подтипов М-ХР у взрослых крыс. Возможно, что тормозное влияние вагуса у взрослых крыс осуществляется с участием именно М3-холинорецепторов сердца. Результаты экспериментов на 1-недельных крысятах выявили у них урежение работы сердца при блокаде первого и третьего подтипов М-ХР. Возможно, что нечетные М-ХР в отсутствии симпатических регуляторных влияний в данном возрасте играют роль «ускорителей» сердечного ритма. В то же время мы не наблюдали изменений силы сокращения миокарда предсердий и желудочков взрослых и новорожденных крыс при введении селективных блокаторов М1-, М2-, М3-ХР. При введении селективных блокаторов подтипов М-ХР не выявлено достоверных изменений сердечного ритма у животных 3, 6 и 8 недельного возраста. Инотропная реакция сердца крыс данного возраста была разнообразной. При введении галламина наблюдалось увеличение сократимости миокарда предсердий крыс 3 недельного возраста. У 6-ти недельных крыс наблюдалось уменьшение силы

сокращения полосок миокарда желудочков на введение блокатора M1-XP и уменьшение сократимости миокарда предсердий при блокаде M2-XP. У 8-ми недельных крыс наблюдалось увеличение силы сокращения миокарда желудочков на блокаду M2-XP. При этом карбахолин во всех исследованных возрастных группах вызывал отрицательный инотропный эффект на фоне селективной и неселективной блокады M-XP. Таким образом, нами было показано, что блокада разных подтипов M-XP приводит к существенным хронотропным ответам. Инотропные ответы в ответ на блокаду разных подтипов M-XP были не столь явными. Кратковременное влияние блокаторов, применяемое в наших экспериментах вызывает изменение реакции частоты сердцебиений. Возможно, для получения инотропных ответов необходимы другие, например, длительные экспериментальные воздействия. Механизм регуляции хронотропии сердца парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы является достаточно сложным. Ацетилхолин, выделяющийся из постганглионарных нервных волокон взаимодействует с мускариновыми холинорецепторами, которые могут активировать Gq/G11, Gi/Go белки. M2-XP могут напрямую активировать IKACH, что также приводит к замедлению синусового ритма. У крыс 3-х, 6-ти, 8-ми недельного возраста, при формировании симпатической иннервации сердца, хронотропной реакции на введение селективных блокаторов M-XP не наблюдалось. При этом у них выявлено наличие инотропного эффекта в ответ на блокаду первого и второго подтипов M-XP. Причем увеличение сократительной активности миокарда при введении блокатора M2-XP легко объясняется связыванием M-XP с Gi/o белком (Hendriks-Balk M.C. et al., 2008). M1-, M3- и M5-XP могут участвовать в увеличении внутриклеточного  $Ca^{2+}$  (Wang Z. Et al., 2004), поэтому логичным является отрицательный инотропный эффект в ответ на введение блокатора M1-XP – пирензепина. Противоположные хронотропные и инотропные эффекты в ответ на селективную блокаду подтипов мускариновых холинорецепторов можно объяснить особенностями активации сигнальных путей. Во-первых, один M-XP может связываться с различными G белками. Сейчас существуют убедительные свидетельства того, что рекомбинантные M1-,

M3- и M5-ХР в культуре клеток могут взаимодействовать как Gs, так и Gi, белками (Eglen R.M, Nahorski S.R., 2000). Во-вторых, четные и нечетные подтипы М-ХР могут связываться с одним и тем же G белком (Wang Z. Et al., 2004).

Таким образом, в регуляции функций сердца участвуют разные типы и подтипы адренорецепторов и М-ХР. Функциональные свойства рецепторов зависят от уровня сформированности симпатической иннервации сердца. Выявлено, что не только классические  $\beta$ 1-АР и М2-ХР участвуют в регуляции функций сердца, но и М3-холинорецепторы и подтипы альфа-АР участвуют в формировании возрастных особенностей механизмов регуляции сердечной деятельности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзалов Р.А. Движение и развивающееся сердце. Учебное пособие. – М.: МГПИ им В.И.Ленина, 1985. - 90с.
2. Абзалов Р.А. Особенности взаимодействия катехоламинов с адренорецепторами сердца крыс в онтогенезе // Физиология медиаторов. Периферический синапс. Тез. докл. 5-го Всесоюзн. симп. – Казань, 1984.- С.3-5.
3. Абзалов Р.А. Регуляция функций сердца неполовозрелого организма при различных двигательных режимах: Автореф. ...докт. биол. наук. – Казань, 1987. – 33с.
4. Абзалов Р.А., Нигматуллина Р.Р., Абзалов Р.Р. Амплитудно-временные характеристики дифференцированной реограммы при десимпатизации крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1998. – Т.125, №1. – С.116-120.
5. Абзалов Р.А., Ситдилов Ф.Г. Влияние десимпатизации гуанетидином на функции сердца крысят // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1986, №2. – С. 141-144.
6. Абзалов Р.А., Ситдилов Ф.Г. Развивающееся сердце и двигательный режим. - Казань, 1998. – 96с.
7. Абрамочкин, Д.В. М3-холинорецепторы – новый посредник действия ацетилхолина на миокард / Д.В. Абрамочкин, М.А. Сулис, А.А. Бородинова, В.С. Кузьмин, Г.С. Сухова // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25. – № 1. – С. 105-110.
8. Адольф Э.Ф. Развитие физиологических функций. – М.: Мир, 1971.- 192с.
9. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. - М.: Наука, 1990.- 672с.
10. Александрова Л.А. Чувствительность и реактивность сердца крыс к экзогенным катехоламинам и ацетилхолину в онтогенезе и при адаптации к физическим нагрузкам: Дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1982. – 151с.



11. Александрова Л.А., Ситдилов Ф.Г., Возможные механизмы брадикардии тренированности // Механизмы адаптивных реакций организма к физическим и умственным нагрузкам. – Казань: 1982. С. 13-24.
12. Алипов Н.Н. Механизмы положительных инотропных и хронотропных влияний блуждающих нервов на сердце: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – МГУ, 1985. – 35с.
13. Амиров Л.Г. К механизму «ускользания» сердца из-под влияния блуждающего нерва: Дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1966. – 295с.
14. Андрианов, В.В. Изменение содержания оксида азота в сердце интактных и десимпатизированных крыс разного возраста / В.В. Андрианов, Ф.Г. Ситдилов, Х.Л. Гайнутдинов, С.В. Юртаева, Г.Г. Яфарова, Л.Н. Муранова, А.А. Обыночный, Ф.К. Каримов, В.М. Чиглинцев, В.С. Июдин // Онтогенез. – 2008. – Т. 39. – № 6. – С. 437-442.
15. Аникина Т.А. Функциональное состояние симпато-адреналовой и ацетилхолинэстеразной систем крыс в онтогенезе и при физических нагрузках: Автореф. ... канд. биол. наук. – Казань, 1990. – 17с.
16. Аникина, Т.А. Взаимодействие адрено- и пуринорецепторов в регуляции сократимости миокарда крыс в постнатальном онтогенезе / Т.А. Аникина, А.А. Зверев, Ф.Г. Ситдилов, И.Н. Анисимова // Онтогенез. – 2013. – Т. 44. – № 6. – С. 396.
17. Аникина, Т.А. Влияние АТФ и его аналогов на сократимость миокарда крыс в онтогенезе / Т.А. Аникина, Г.А. Билалова, А.А. Зверев, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2007. – Т. 144. – № 7. – С. 7-10.
18. Аникина, Т.А. P2Y<sub>2,4</sub>-рецепторы участвуют в регуляции сократимости миокарда растущих крыс / Т.А. Аникина, И.Н. Анисимова, А.А. Зверев, Ф.Г. Ситдилов, Т.Л. Зефилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2013. – Т. 156. – № 9. – С. 272-275.
19. Аникина, Т.А. Роль P2X- и P2Y-рецепторов в сократимости миокарда крыс в онтогенезе / Т.А. Аникина, Г.А. Билалова, А.А. Зверев, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2007. – Т. 143. – № 6. – С. 637-640.

20. Аникина, Т.А. Участие P2Y-рецепторов в сократительной активности миокарда крыс в постнатальном онтогенезе / Т.А. Аникина, И.Н. Анисимова, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2011. – Т. 152. – № 12. – С. 611-613.
21. Аникина, Т.А. Участие пуринорецепторов в сердечной деятельности крыс в онтогенезе / Т.А. Аникина, Ф.Г. Ситдилов, Е.Ю. Хамзина, Г.А. Билалова// Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2005. – Т. 140. – № 11. – С. 490-492.
22. Анисимова, И.Н. Влияние блокады P2Y-пуринорецепторов на инотропную функцию сердца в онтогенезе / И.Н. Анисимова, Т.А. Аникина, Ф.Г. Ситдилов // Филология и культура. – 2011. – № 25. – С. 42-45.
23. Антонова Г.А. К анализу механизмов становления холинергической регуляции деятельности сердца в онтогенезе // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы. – М., 1972. – С.269-270.
24. Аринчин В.Н., Васильцева А.П. Использование тетраполярной дифференциальной реоплетизмографии для исследования сердечного выброса у детей // Педиатрия. – 1980.- №4. – С.22-24.
25. Аршавский И.А. К проблеме нарушений нейро-гуморальных механизмов регуляции в условиях патологии в различные возрастные периоды. Механизмы регулирования жизнедеятельности в условиях патологии. – Баку: 1970. – С. 70-71.
26. Аршавский И.А. Нервная регуляция сердечно-сосудистой системы в онтогенезе. – М., Л., 1936. – 75с.
27. Аршавский И.А. Очерки по возрастной физиологии. – М.: Медицина, 1967. – 476с.
28. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М.: Наука, 1982.- 270с.
29. Аршавский И.А. Экспериментальная синоаурикулярная блокада сердца как выражение пессимального торможения по Н.Е.Введенскому // Бюл. эксп. биол. и мед., 1948.- № 26, В. 5. 11.- С.368.

30. Аухадеев Э.И. К вопросу о механизмах взаимоотношения между симпатическими и парасимпатическими нервами сердца: Автореф. ... канд. биол. наук. – Казань, 1969. – 24с.
31. Аухадеев Э.И., Курмаев О.Д. Вопросы взаимоотношения между симпатическими и парасимпатическими нервами сердца // Механизмы нервной и гуморальной регуляции деятельности сердца. – Казань. – 1971. – С.53-64.
32. Ахметзянов, В.Ф. Возрастные особенности инотропного влияния серотонина на миокард крысы / В.Ф. Ахметзянов, А.Ф. Якупова, Р.Р. Нигматуллина // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 4. – С. 467-471.
33. Бадаква А.М. Изменение минутного объема кровообращения у животных в космическом полете и в модельных исследованиях: Дисс. ... канд. биол. наук. – М., 1989. – 200с.
34. Бадаква А.М. Исследование влияния двигательного режима и десимпатизации на соответствие минутного объема кровообращения массе тела крыс // Матер. VI Всесоюзн. конф. по физиологии вегетативной нервной системы. – Ереван, Изд-во Армянской АН. – 1986.- С.33.
35. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. –М.: Медицина, 1976.- С.161-175.
36. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – Л.: Наука, 1984.- 220с.
37. Батрак Г.Е., Кудрин А.Н. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. – М.: Медицина, - 1979. – 167с.
38. Безруков В.В. Возрастные особенности реакции сердечно-сосудистой системы при стимуляции различных образований головного мозга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, - 1969. – 24с.
39. Белоусов Р.В. Динамика морфологии проводникового аппарата субдиафрагмального отдела блуждающего нерва. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Саранск, 1994. – 14с.

40. Бердышева Л.В., Мухаммедов А.А., Путинцева Т.Г., Нестерова Л.А., Манухин Б.Н. Адаптация периферических органов крыс к недостатку норадреналина при химической десимпатизации // Физиол. журн. СССР, 1981. – Т.67, №11. – с. 1636-1641.
41. Бердышева Л.В., Путинцева Т.Г. Зависимость адреночувствительности изолированных органов от изменения содержания в них норадреналина. –В кн.: Медиаторы в норме и патологии: Тез. докл. Всес. сим. Казань, 1979, с.33-35.
42. Биалова Г.А. Возрастные особенности чувствительности сердца крыс на стимуляцию симпатического ганглия: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 2000. – 21с.
43. Биалова, Г.А. Инотропное действие дофамина на сердце крыс в постнатальном онтогенезе / Г.А. Биалова, Л.М. Казанчикова, Т.Л. Зефилов, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2013. – Т. 156. – № 8. – С. 136-139
44. Большакова Т.Д., Власенко Н.А., Гибер Л.М. и др. Сосудодвигательные реакции у иммуносимпатэктомированных мышей // Физиол. журн. СССР. 1970. – Т.56. – С.908-1007.
45. Борисов М.М. Исследование особенностей проявления некоторых вазомоторных рефлексов у химически десимпатизированных животных: Дис. ... канд. биол. наук. – М.: 1975.
46. Борисов М.М., Доронин П.П., Зуева Л.В., Кулаев Б.С., Родионов И.М., Ярыгин В.Н. Возрастные изменения вазомоторных рефлексов и ультраструктуры симпатических нейронов у крыс после химической десимпатизации // Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1975. – Т.79, №6. – С.21-24.
47. Борисов М.М., Мухаммедов А.А., Родионов И.М., Ярыгин В.Н. Исследование деструкции симпатических ганглиев при введении гуанетидина новорожденным крысам и мышам // Онтогенез, 1977. – Т. 8, №3. – С.311-313.
48. Борисов М.М., Родионов И.М., Ярыгин В.Н., Мухаммедов А.А. Восстановление плотности иннервации на периферии после деструкции части клеток

- симпатического ганглия методом химической десимпатизации // Физиол. и биохим. медиаторных процессов: Тезисы докл. – М.: 1976. – С. 17-18.
49. Бэрнсток Дж., Коста М. Адренергические нейроны: их организация, функция и развитие в периферической нервной системе. – Минск, 1979. – С.228
50. Вакулина Т.П., Марков Х.М., Пинелис В.Г. и др. Влияние химической симпатэктомии на развитие ДОКА-солевой гипертензии у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1983. – Т.96, – С.22-25.
51. Васенков Н.В. Влияние резко усиленной двигательной активности на регуляцию функции сердца растущего организма: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1995. – 16с.
52. Вахитов И.Х. Влияние двигательных режимов на функции сердца растущих крысят: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1993. – 15с.
53. Введенский Н.Е. Взаимное подкрепление обоих блуждающих нервов в их действии на сердце /1913/. – Полн. Собр. Соч., 1953, ЛГУ, Т.4. – С.343-351.
54. Волкова О.В., Нейродистрофический процесс. –М.: Медицина, 1978.–255с.
55. Вульфсон И.Н. Тетраполярная реография в исследованиях ударного объема сердца у детей // Педиатрия. – 1977. – Т.4. – С.57-62.
56. Гайнуллин А.А. Влияние электрической стимуляции блуждающих нервов на хронотропную функцию сердца крыс в онтогенезе: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1995. – 18с.
57. Гайнуллин А.А., Зефирова Т.Л. Влияние ваготомии на вариационную пульсограмму сердца крыс при блокаде  $\beta$ -адрено- и М-холинорецепторов // Растущий организм: Адаптация к физической и умственной нагрузке. Материалы Всерос. науч. конф. – Казань: 1994. – С. 48-49.
58. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. – М.: Медицина, 1969. – 472с.
59. Гибер Л.М. Исследование физиологии иммуносимпатэктомизированных мышечных: Дисс. ... канд. биол. наук. – М.: 1973.

60. Гильмутдинова Р.И. Влияние экзогенных норадреналина и ацетилхолина на сердце крысят, развивающихся при различных двигательных режимах: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1991. – 18с.
61. Гинецинский А.Г., Михельсон И.И. О гуморальной передаче нервного возбуждения в двигательных окончаниях соматического нерва // Усп. Совр. биол. – 1937.- Т.4, №3.- С.399.
62. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов и скелетных мышц. – Л.: Наука, 1967. – 132с.
63. Гомелаури Г.Г., Цанова Г.М., Сихарулидзе А.И. Некоторые вопросы регуляции содержания катехоламинов при стрессе // Медиаторы в норме и патологии. – Казань, 1979.- С.93-94.
64. Гундаров И.А., Пушкарь Ю.Т., Константинов Е.Н. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии // Терапевт. архив. – 1983. - №4.- С.26-28.
65. Гуревич М.И., Соловьев А.И., Литовченко Л.Н. Импедансная реоплетизмография. – Киев: Наукова думка, 1982.- 140с.
66. Гуревич М.И., Шаповал Л.Н. О роли некоторых структур бульбарного звена сино-аортального рефлекса в рефлекторных гемодинамических реакциях // Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга, вып. 2. –М., 1963. – С.270-272.
67. Догадкина С.В. Возрастные особенности развития центральной и периферической гемодинамики у детей 6-16 лет // Новые исследования по возрастной физиологии. – М., 1986. - №2. – С.21-25.
68. Догель И. Сравнительная анатомия, физиология и фармакология сердца. – Казань, 1895.
69. Држевецкая А.И. Эндокринная система растущего организма. – М.: Высш. шк., 1987. – 207с.
70. Еланцев А.Б. К анализу некоторых нейрогуморальных механизмов в регуляции процессов роста в ранние возрастные периоды: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Алма-Ата, 1968. – 14с.

71. Еникеева С.И. К анализу роли гиподинамики в становлении вагусной регуляции деятельности сердца в процессе постнатального онтогенеза // Эксперим. и возраст. кардиол. – Владимир, 1971. – Ч.2. – С.27-29.
72. Жданов И.А. О механизме брадикардии тренированности: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1973. – 24с.
73. Жученко В.К. Исследование центральной гемодинамики детей раннего возраста реографическим методом // Вопросы охраны материнства и детства. – 1985. – Т.29, №9. – С.18-20.
74. Завьялов А.И. Систолический объем сердца. – Минск: Полымя, 1981.- 7с.
75. Западнюк И.П., Западнюк И.В., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Развитие, содержание, использование в эксперименте. Учебное пособие для студентов биол. вузов. – Киев, 1983. – 383с.
76. Заярная Л.П. Адренергическая иннервация и активность сукцинатдегидрогеназы сердца крыс в онтогенезе // Роль нервной системы в возникновении патологических процессов и их компенсаций: Тез.4-й Украинской республ.конф.патофизиологов. – Ивано-Франковск, 1972. – С.85-86.
77. Зверев, А.А. Участие нейропептида Y в сократимости миокарда крыс в раннем постнатальном онтогенезе / А.А. Зверев, Т.А. Аникина, П.М. Маслюков, Т.Л. Зефилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2014. – Т. 157. – № 4. – С. 415-417.
78. Зверев, А.А. Участие P2X-рецепторов в положительном инотропном эффекте миокарда крыс в онтогенезе / А.А. Зверев, Т.А. Аникина, Ф.Г. Ситдилов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2008. – Т. 145. – № 2. – С. 133-135.
79. Зефилов Л.Н., Рахманкулова Г.Н. Медиаторы. Обмен. Физиологическая роль и фармакология. – Казань, 1975. – 185с.
80. Зефилов Т.Л. Блокады каналов, активируемых гиперполяризацией, изменяет эффект стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов /Т.Л.Зефилов, Н.И.Зиятдинова, А.А.Гайнуллин, А.Л.Зефилов// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №5. – С. 492-495.

81. Зефиров Т.Л. Влияние внутривенного введения 4-DAMP на сердечную деятельность крыс разного возраста / Т.Л. Зефиров, Л.Р. Сайфутдинова, А.А. Гайнуллин, Н.И. Зиятдинова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2005. – Приложение 1. - С. 6, 113
82. Зефиров Т.Л. Влияние селективной блокады подтипов  $\alpha_2$ -адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему крыс / Т.Л.Зефиров, Л.И.Хисамиева, Н.И.Зиятдинова, А.Л.Зефиров// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 406-408.  
Абрамочкин Д.В. Изменения электрической активности рабочего миокарда при подавлении тока  $I_f$  / Д.В. Абрамочкин, Л.И. Фасхутдинов, Т.С. Филатова, Н.И. Зиятдинова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. – Т. 158. – № 11. – С. 545-548.
83. Зефиров Т.Л. Влияние селективной блокады разных подтипов М-холинорецепторов на сердечную деятельность и артериальное давление крыс / Т.Л.Зефиров, Н.И.Зиятдинова, Л.Р.Сайфутдинова, А.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 6. – С. 615-618.
84. Зефиров Т.Л. Возрастные особенности реакции сердца крыс на последовательную ваготомии при блокаде токов, активируемых при гиперполяризации( $I_h$ ) / Т.Л. Зефиров, Н.И.Зиятдинова // Морфологические ведомости. – 2004. – №1-2. – С. 41.
85. Зефиров Т.Л. Возрастные особенности сократительной активности миокарда крыс при блокаде токов, активируемых гиперполяризацией / Т.Л. Зефиров, А.Е. Гибина, А.М. Сергеева, Н.И. Зиятдинова, А.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №9. – С. 244.
86. Зефиров Т.Л. М3-холинорецепторы участвуют в постнатальном развитии холинергической регуляции работы сердца крыс / Т.Л.Зефиров, А.Е. Гибина, М.А.Х. Салман, Н.И. Зиятдинова, А.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №8. – С. 135.



87. Зефирова Т.Л. Нервная регуляция сердечного ритма крыс в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Казань, 1999. – 39с.
88. Зефирова Т.Л. Сравнительный анализ влияния блокады  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе / Т.Л. Зефирова, Н.И. Зиятдинова, Л.И. Хисамиева, А.Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 6. – С. 607-610.
89. Зефирова Т.Л., Самигуллина М.С. Влияние избирательной ваготомии на хронотропную функцию сердца у крыс разного возраста // Теоретические основы физической культуры. – Казань, 1989. – С. 129-130
90. Зефирова Т.Л., Святова Н.В. Возрастные особенности вагусной регуляции хронотропной функции сердца десимпатизированных и интактных крыс // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1997.- №6. -С.703-706
91. Зефирова Т.Л., Святова Н.В., Гайнуллин А.А. Динамика параметров вариационной пульсограммы сердца крыс в условиях избирательной ваготомии // Физическая активность и здоровье. Адаптация растущего организма к физическим и учебным нагрузкам. Тез. I Всерос. конф. – Екатеринбург, 1996. – С.124
92. Зефирова, А.Л. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология) / А.Л. Зефирова, Г.Ф. Ситдикова // Казань: Арт-кафе. – 2010. – С. 270
93. Зиятдинова А.И. Регуляция функции сердца крысят, развивающихся в условиях гипокинезии и мышечной тренировки: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1994. – 16с.
94. Зиятдинова Н.И. Блокада разных подтипов  $\alpha_1$ -адренорецепторов оказывает противоположный эффект на хронотропию сердца новорожденных крысят / Н.И. Зиятдинова, Р.Е. Дементьева, Л.И. Фасхутдинов, Т.Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 8. – С. 144-146.

95. Зиятдинова Н.И. Вегетативный контроль сердечной деятельности включает модуляцию каналов, активируемых при гиперполяризации *in vivo* / Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефирова, Ф.Г. Ситдинов, Т.Л. Зефиров // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – Т. 89. – №2. – 2003. – С. 154-160
96. Зиятдинова Н.И. Возрастные особенности влияния блокады  $\alpha$ -адренорецепторов на сердечную деятельность крыс / Н.И.Зиятдинова, А.Л.Зефиров, Т.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - № 6, - С. 616-618.
97. Зиятдинова Н.И. Возрастные особенности влияния блокады гиперполяризационных токов на механизмы регуляции работы сердца: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 2001. – 22с.
98. Зиятдинова Н.И. Дозозависимое действие неселективной блокады мускариновых холинорецепторов на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе / Н.И. Зиятдинова, А.М. Сергеева, Р.Е. Дементьева, Т.Л. Зефирова // Вестник ТГГПУ, – №3(25). – 2011. – С. 69-73.
99. Зиятдинова Н.И. Механизмы модуляции холинергической регуляции сердца крыс / Н.И. Зиятдинова, Е.А. Мизяйкина, Т.Л. Зефирова // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2004. – Т. 90 – №8. – С. 431-432.
100. Зиятдинова Н.И. Особенности влияния блокады M1-, M2- и M3-холинорецепторов на хронотропную функцию сердца крыс в неонатальном периоде / Н.И. Зиятдинова, А.М. Сергеева, Р.Е. Дементьева, Т.Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 7. – С. – 4-6.
101. Зиятдинова Н.И. Парасимпатическая нервная система модулирует эффект блокады каналов, активируемых гиперполяризацией / Н.И.Зиятдинова, Т.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №1. – С. 11-13.
102. Зиятдинова Н.И. Селективная блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов вызывает противоположные изменения хронотропии сердца крыс разного возраста /

- Н.И. Зиятдинова, А.Л. Зефиров, Т.Л. Зефиров// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины . – 2011. – Т. 152. – № 7. – С. 22-25.
103. Зиятдинова Н.И. Стимуляция блуждающего нерва изменяет отрицательное хронотропное и гипотензивное действие аденозина / Н.И.Зиятдинова, А.А.Гайнуллин, А.У.Зиганшин, Т.Л.Зефиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – №5, – С. 486-488.
104. Исмагилова Н.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей 9-12 лет с различными типами кровообращения при ортостатической пробе: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1997. – 19с.
105. Исмаилов Ш.И., Баранов В.С., Медведев О.С. и др. Оценка метода тетраполярной реографии для определения сердечного выброса у крыс // Физиол. журн. СССР. – 1982. - Т.68, №8. – С.1171-1174.
106. Калишевская Т.Н., Никольская М.Г. // Научн. докл. высш. школы. 1974. - №7. – С.35-39.
107. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – Вып.1. – С.74-77.
108. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. – М.: Наука, 1983. – 225с.
109. Кириллова, В.В. Фармакологическая десимпатизация изменяет реакцию инотропной функции сердца на серотонин в постнатальном онтогенезе крыс / В.В. Кириллова, Р.Р. Нигматуллина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93. – № 10. – С. 1132-1142.
110. Князева Л.А., Ярыгин В.Н., Пылаев А.С. Цитофотметрическое исследование мелких, интенсивно флюоресцирующих клеток предсердий крыс в условиях фармакологической десимпатизации // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1982. – Т.94, №12. – С. 90-92.
111. Ковалев Г.В., Грачева С.В., Никитин С.А. Возрастные особенности центральной гемодинамики у крыс в норме по данным реографического ис-

- следования // Физиология и патология кровообращения. – Чебоксары, 1985.- С.48-51.
112. Коган А.Х., Чечулин А.С. Изменение сердечного ритма у ваготомированных собак в хроническом опыте // Вопросы патол. физиол. сердечно-сосудистой системы. Тр. 3-й Всесоюзной конф. патофизиологов. – М., 1963. – С.50.
113. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца // Физиология кровообращения. Физиология сердца. – Л.: Наука, 1980. – С.400-411.
114. Копылова Г.Н., Самонина Г.Е., Мандрико Е.В., Крупнова Е.П. О некоторых механизмах двунаправленной парасимпатической регуляции сердечного ритма у костистых рыб // Центральные и периферические механизмы регуляции физиологических функций: Матер. Всесоюз. конф., посвященный 70-летию чл.-кор. АМН СССР Г.И. Косицкого. – М.: 1990.
115. Косицкий Г.И. Афферентные системы сердца. – М.: Наука, 1975. – 207 с.
116. Косицкий Г.И. Регуляция деятельности сердца // XIV съезд Всесоюз. физиол. о-ва. – Баку: 1983. – Т. 2. – С. 27-28.
117. Косицкий Г.И. Регуляция деятельности сердца. - М.: МЗ РСФСР, 1980.– 24с.
118. Косицкий Г.И. Экстракардиальная и интракардиальная нервная регуляция сердца // Вестн. АМН СССР. - 1984. - № 4.- С.29-32.
119. Косицкий Г.И., Червова И.А. Сердце как саморегулирующаяся система: (Интрамуральная нервная система и ее роль в регуляции функции сердца) – М.: Медицина, 1968.-131с.
120. Коштыянец Х.С. О механизме образования передатчиков нервного возбуждения. – ДАН СССР. – 1938. - Т.18, № 4. - С.317-319.
121. Крохина Е.М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца. – М.: Медицина, 1973.- 229с.
122. Крохина Е.М., Плечкова Е.К. Холинэстеразная активность интрамуральных элементов сердца у млекопитающих животных // Физиология и патология сердца. - М.: Медгиз, 1963. – С.263-277.

123. Кулаев Б.С. Нервная регуляция ритма сокращений сердца у рыб // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1957. - Т.44, №7. – С.8-11.
124. Кулаев Б.С. Рефлекогенная зона сердца и саморегуляция кровообращения. –Л.: Наука, 1972.- 260с.
125. Кулаев Б.С., Анциферова Л.И. Эволюция вегетативной нервной системы // Физиология вегетативной нервной системы. Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1981.- С.511-532.
126. Кульчицкий О.К. Влияние ацетилхолина на уровень циклического гуанозинмонофосфата в сердце крыс разного возраста. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1980, № 9. – С.318-319.
127. Кульчицкий О.К. Возрастные особенности влияния адреналина и норадреналина на обмен макроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце.: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1973. – 30с.
128. Курмаев О.Д. Механизмы нервной и гуморальной регуляции деятельности сердца. – Казань, 1966. – 179с.
129. Лаврентьев Б.И. Иннервация сердца и кровеносных сосудов // Успехи совр. биол. – 1944. - Т. 18, № 3.- С.277-290.
130. Лебедев В.Г. О некоторых закономерностях формирования ритма сердца у щенков в онтогенезе // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы. – Ярославль: 1975. – С.36-40.
131. Лебединский А.В. Некоторые итоги и перспективы изучения трофической функции нервной системы // Проблемы нервной трофики в теории и практике медицины. – М.: 1963. – С. 161-174.
132. Леви М.Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца // Физиология и патофизиология сердца. – М. – 1990. – С.64-91.
133. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов. – М.: Наука, 1968. – 234с.
134. Манухин Б.Н., Мухаммедов А.А., Бердышева Л.В. и др. Содержание норадреналина в периферических органах и их адреночувствительность при химической десимпатизации // Физиол.журн.СССР.1980.–Т.65,№3.–С.82-104.

135. Маслюков, П.М. Морфологические особенности нейропептид Y-ергической иннервации сердца в постнатальном онтогенезе / П.М. Маслюков, А.И. Емануйлов, А.В. Булибин, А.А. Зверев, Т.А. Аникина // Морфология. – 2014. – Т. 146. – № 6. – С. 46-50.
136. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. – Киев: Наукова думка, 1975. – С.308-325.
137. Медведев О.С., Мурашев А.Н., Меерцук Ф.Е. Многократные измерения параметров системной и регионарной гемодинамики у бодрствующих крыс // Физиол. журн. СССР. – 1986. – Т.72, №2. – С.253-256.
138. Минаев И.Ф., Гедеванишвили, Сельцер В.К. Пособие по поликардиографии мелких лабораторных животных. - Тбилиси, 1973. – 95с.
139. Миннахметова Р.Р. Влияние ваготомии на насосную функцию и сердечный ритм крыс в постнатальном онтогенезе. Дисс. ...канд.биол.наук. – Казань, 1999. – 170с.
140. Мойбенко А.А. Кардиальные факторы регуляции минутного объема крови // Актуальные вопросы физиологии кровообращения. – Симферополь, 1980. – С.99-104.
141. Мочалов, С.В. Вклад просескиназы С и RHO-кинсы в сгустацию рецептор-зависимого сокращения артерий уменьшается возрастом и не зависит от симпатической иннервации/ С.В. Мочалов, В.У. Каленчук, Д.К. Гайнуллина, А.В. Воротников, О.С. Тарасова // Биофизика. – 2008. – Т. 53. – № 6. – С. 1102-1108.
142. Мусаханова М.Я. Биохимические и физиологические показатели состояния вегетативной нервной системы у людей и животных разного возраста: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Фрунзе, 1969. – 25с.
143. Мусящикова С.С., Черниговский В.Н. Кортикальное и субкортикальное представительство висцеральных систем. – Л., 1973. – 286 с.

144. Мухаммедов А.А. Исследование гомеостаза у химически десимпатизированных животных: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Минск, 1982. – 38с.
145. Мухаммедов А.А. Снижение выносливости у десимпатизированных животных в экспериментальных условиях существования. // Биол. науки., 1975. – Т.5. – С. 28-31.
146. Нигматуллина Р.Р. Регуляция сердечного выброса крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1991. – 21с.
147. Нигматуллина Р.Р. Ударный объем крови и ЧСС растущих крыс при мышечных тренировках и гипокинезии // Проблемы адаптации к мышечным нагрузкам. – Казань, 1995. – С.84-85.
148. Нигматуллина Р.Р., Абзалов Р.А. Особенности экстракардиальной регуляции центральной гемодинамики у крыс // Физиология медиаторов. Периферический синапс. Матер. VI Всесоюзн. симпоз. – Казань, 1991.- С.73.
149. Нигматуллина Р.Р., Абзалов Р.А., Миннибаев Э.Ш. Показатели сердечного выброса у крыс разного возраста при блокаде  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  адренорецепторов // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1999.- №6. -С.638-642
150. Нигматуллина Р.Р., Абзалова Р.А. Влияние десимпатизации гуанетидином на частоту сердечных сокращений в онтогенезе крыс // Проблемы регуляции дыхания и кровообращения. – Самара, 1993. – С.162-164.
151. Нигматуллина Р.Р., Ситдилов Ф.Г., Абзалов Р.А. Сердечный выброс в онтогенезе у крыс // Физиол. журн. СССР. – 1988.- Т.74, №7.- С.956-969.
152. Нигматуллина, Р.Р. Влияние блокатора мембранного переносчика серотонина флуоксетина на инотропную функцию миокарда в онтогенезе крыс / Р.Р. Нигматуллина, В.Л. Матвеева, М.Д. Чибирева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 3. – С. 348-359
153. Николаев В.В. К вопросу об иннервации сердца лягушки // Неврологический вестник. - Т.2., Вып. 4.- Казань, 1894.

154. Никольская М.Г., Самонина Г.Е., Удельнов М.Г. О механизме тахикардии после двусторонней ваготомии // Физиол. журн. СССР. 1975. – Т.61, №10. – С.1449-1453.
155. Новак Ю.В. О различии в действии на сердце правого и левого блуждающих нервов // Физиол. журн. СССР. – 1941. – Т.30, № 3.- С.357.
156. Новиков И.И. Развитие проводящей системы и нервов сердца в онтогенезе белой крысы // Нервы внутренних органов. –Минск: Наука и техника , 1978. – С.19-34.
157. Новиков И.И. Сердце и сосуды: Онтогенез и восстановление нейрорегуляторной системы. – Минск: Наука и техника. –1990. – 239с.
158. Ноздрачев А.Д. Аксон-рефлекс – новые взгляды в старой области // Физиол. журн. СССР. 1995. – Т.81, №11. – С.135-142.
159. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. – Л., - 1983. – 296с.
160. Ноздрачев, А. Д. Современное состояние изучения физиологии автономной (вегетативной) нервной системы у нас в стране / А.Д. Ноздрачев // Физиол. Журн. Им. И. М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 1. – С. 3 – 18.
161. Нусхаев А.Л. К вопросу о регуляции сердечной деятельности в онтогенезе. - Дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1977. – 158с.
162. Орловский А.Н. /цит. по Росину Я.А., 1965/. – Московский лечеб.журн., кн.5-6., 21, 1857.
163. Осадчий О.Е. Взаимосвязь холинергических и пептидэргических механизмов в реализации парасимпатических влияний на ритм сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Краснодар, 1998. – 40с.
164. Павлов В.А. Исследования хронотропного и дромотропного действия правого блуждающего нерва // Изд-во инс-та эксперим. мед. Болг. АН, 1960.- С.177-185.
165. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца (1883) // Полн. собр. соч. – М.-Л., 1951. – Т. 1. – С.87-217.



166. Плечкова Е.К. Рецепторы миокарда и коронарных сосудов // Морфология чувств. Иннервации внутренних органов. – М., Изд-во АМН СССР. - 1948. – С.46-69.
167. Покровский В.М. Механизмы экстракардиальной регуляции ритма сердца // Физиол. журн. СССР, 1988. – Т.74, № 2. – С.259-264.
168. Покровский В.М. Нервные механизмы формирования ритма сердца // Регуляция висцеральных функций: закономерности и механизмы. – Л.: 1987. С. 192-202.
169. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Дашковский А.И. Анализ влияния залпового раздражения вагосимпатического ствола на формирование ритма сердца // Физиол. журн. СССР. - 1986. – Т.72, №2.- С.183-188.
170. Полещук В.И., Терехова Л.Г. Техника и методика реографии и реоплетизмографии. – М.: Медицина, 1983. – 173с.
171. Праздников В.П. К дальнейшему анализу механизма возникновения вагусной регуляции деятельности сердца в процессе постнатального онтогенеза // Экспериментальная и возрастная кардиология. – Владимир, 1971.– Ч. 2. – С.49-51.
172. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности // Кардиол. - 1977. - №4. —С.85-90.
173. Райскина М.Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., «Медгиз», 1962.
174. Райскина М.Е., Самойлова З.Т. О влиянии усиливающего нерва И П Павлова на венозное кровообращение. // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1956. - № 6, - С.3-7.
175. Распутина, А.А. Реполаризация желудочков сердца крыс линии нисаг и вистар в возрасте 14-30 суток / А.А. Распутина, И.М. Рощевская // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 5-6. – С. 66-67.
176. Родионов И.М., Мухаммедов А.А., Кошелев В.Б. и др. Особенности кровообращения у химически десимпатизированных животных // Физиол. журн. СССР. 1981. – Т.67, №1. – С. 1040-1046.

177. Родионов И.М., Мухаммедов А.А., Лебедев Д.Б., Ярыгин В.Н., Манухин Б.Н., Нестерева Л.А., Бердышева Л.В. Возрастные изменения симпатической иннервации эффекторных органов после частичного разрушения симпатической нервной системы у крыс с помощью гуанетидина // Физиол. журн. СССР. 1982. – Т. 68, №9. – С. 1212-1217.
178. Родионов И.М., Ярыгин В.Н., Мухаммедов А.А. Иммунологическая и химическая десимпатизация. – М.: Наука, 1988. - 150с.
179. Розанова В.Д. Очерки по экспериментальной и возрастной фармакологии. – Л.: Медицина, 1968.- 223с.
180. Росин Я.А. Регуляция функций. – М.: Наука, 1984. – 172 с.
181. Росин Я.А. Физиология вегетативной нервной системы. – М., «Наука». – 1965.
182. Русин В.Я., Быков И.В. Возрастные особенности изменения резистентности организма при адаптации к умеренным мышечным нагрузкам // Физиол. журн. СССР. – 1980. – Т.66, №12. - С.1829-1834.
183. Савин В.Ф. Экстра и интракардиальные механизмы регуляции частоты сердечного ритма в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1988. – 18с.
184. Сайфутдинова Л.Р. М3-холинорецепторы (М3-ХР) участвуют в регуляции сердечной деятельности крыс / Сайфутдинова Л.Р., Зиятдинова Н.И., Зефи-ров Т.Л. // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2004. – Т. 90 – №8. – С. 430-431.
185. Самигуллина М.С. Возрастные особенности вариационной пульсограммы крыс после ваготомии и блокады аксонального транспорта: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1991. – 21с.
186. Самигуллина М.С., Зефилов Т.Л. Исследование электрокардиограммы крыс различного возраста после избирательной ваготомии // Растущий организм в условиях мышечной деятельности. – Казань, 1990. – С.132-138.
187. Свечкин К.Б., Аршавский И.А., Квацницкий А.В. Возрастная физиология животных. – М.: Колос, 1967.- 431с.

188. Святова Н.В. Регуляция хронотропной функции сердца десимпатизированных крыс в постэмбриональном онтогенезе. Дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1997. – 196с.
189. Сергеева А.М. Дозозависимое действие карбахолина на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе. /А.М. Сергеева, Н.И. Зиятдинова, Л.И. Хисамиева, Т.Л. Зефирова // Вестник ТГГПУ. – №1(23). – 2011. – С. 78-82.
190. Сигал А.М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушение. – М.: Медгиз, 1958.
191. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение бета-адреноблокаторов. – Москва, 1994. – С.86.
192. Ситдинов Ф.Г. Взаимоотношение адренергических и холинергических механизмов регуляции сердца при адаптации // Двигательная активность и симпато-адреналовая система в онтогенезе. – Казань, 1987. – С. 132-140.
193. Ситдинов Ф.Г. Механизмы и возрастные особенности адаптации сердца к длительному симпатическому воздействию: Дисс. ... д-ра. биол. наук. – Казань, 1974. – 312с.
194. Ситдинов Ф.Г. Некоторые данные по тональному влиянию экстракардиальных нервов. Матер. 5-ый Поволжск. конф. физиол., биохим. и морф. Ярославль, 1969. – С.116-117.
195. Ситдинов Ф.Г. Становление экстракардиальных влияний в онтогенезе собак // Эволюц. биохим. и физиол. - 1981. – Т.17, №6. – С.569-571.
196. Ситдинов Ф.Г., Аникина Т.А., Гильмутдинова Р.И. Адренергические и холинергические факторы регуляции сердца в онтогенезе у крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1998. №9. – С. 318-320.
197. Ситдинов Ф.Г., Гильмутдинова Р.И., Аникина Т.А., Миннахметов Р.Р., Билалова Г.А. Особенности адренергической и холинергической регуляции сердца крысят // XVII съезд Всероссийского физиологического общества имени И.П. Павлова. - Ростов- на- Дону, 1998. - С.318.

198. Ситдилов Ф.Г., Макаренко Т.Г. Изменение показателей сердечной деятельности у крыс при внутривенном введении лей-энкефалина на фоне блокады симпатической и парасимпатической систем // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1998.- №6. -С.623-625.
199. Ситдилов Ф.Г., Савин В.Ф. Влияние химической десимпатизации на возрастную динамику сердечного ритма и чувствительность сердца к адреналину и ацетилхолину. // Физиол. журн. СССР. – 1987. – Т. 73. - № 1. – С.76-82.
200. Ситдилов Ф.Г., Савин В.Ф. Динамика статистических показателей сердечного ритма белых крыс в онтогенезе // Вегетативные показатели адаптации организма к физическим нагрузкам. – Казань, 1984.- С. 100-109.
201. Ситдилов, Ф.Г. Возрастные особенности влияния УТФ на сократительную активность миокарда крыс в раннем постнатальном онтогенезе / Ф.Г. Ситдилов, Т.А. Аникина, И.Н. Трофимова // Филология и культура. – 2010. – № 21. – С. 111-115.
202. Ситдилов, Ф.Г. Пуринергическая регуляция деятельности сердца крысы в онтогенезе / Ф.Г. Ситдилов, Т.А. Аникина, А.А. Зверев, Г.А. Билалова, Е.Ю. Хамзина // Онтогенез. – 2008. – Т. 39. – № 5. – С. 333-339.
203. Скок В.И. Физиология вегетативных ганглиев. – Л., 1970. – 235с.
204. Смирнов А.И. О тонусе центра вагуса // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1928. – №9. – С.449.
205. Смирнов А.И. Роль тонуса блуждающих нервов в экономной форме сердечной деятельности. – М.: Медицина, 1967. – 51с.
206. Смирнов А.И., Широкий В.Ф. К вопросу о центральном тоническом и рефлекторном замедлении сердечного ритма // Русск. физиол. журн. – 1929.- №12. - С 4.
207. Смирнов В.М. Анализ механизмов ускорения сердцебиений, возникающих при раздражении блуждающего нерва // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т.76, №10. – С.1265-1272.

208. Смирнов В.М. Изучение регуляции сердца блуждающим нервом у кроликов в условиях низкого артериального давления // Кардиология. -1983. – Т.23, № 11. – С.126.
209. Смирнов В.М. К анализу механизмов ускорительного влияния блуждающего нерва на работу сердца // Физиол. журн. СССР. - 1983. – Т. 69, №8. – С.1101-1104.
210. Смирнов В.М. Механизм тахикардии, вызванной введением атропина и ваготомией у животных разных видов // Кардиология. - 1989. – Т.29, № 7.- С.85-88.
211. Смирнов В.М. Механизмы двойственного влияния симпатического и парасимпатического нервов на функции внутренних органов: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М.: Ин-т физиологии АН БССР, 1984. – 38с.
212. Смирнов В.М. Механизмы ускорительного влияния блуждающего нерва на работу сердца у иммуносимпатэктомированных мышей // Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения: Тр. II МОЛГМИ. Сер. Физиол. – Т.30. – М., 1976. – В. 1.- С.32-41.
213. Смирнов В.М. Парасимпатические происхождения атропиновой и метациновой тахикардии // Кардиология. - 1991. – Т.31, № 1. – С. 5-7.
214. Смирнов В.М. Симпатическая нервная система не участвует в развитии ваготомической тахикардии // Бюл. экспер. биол. и мед. - 1995. - №8. – С.125-128.
215. Смирнов В.М. Ускорение работы сердца при раздражении блуждающего нерва у животных разных видов // Проблемы сравнительной электрокардиологии: Всесоюз. симп.. – Сыктывкар, 1979. – С.186.
216. Соколова Н.А., Копылова Г.Н., Набиль З.И., Удельнов М.Г. Влияние атропина на хронотропные эффекты при стимуляции парасимпатической иннервации сердца // Физиол. журн. СССР. – 1976. – Т.62, №10. – С.1482-1487.

217. Соколова Н.А., Удельнов М.Г. Электрофизиологический анализ влияния катехоламинов на разнонаправленные парасимпатические хронотропные эффекты // НДВШ. Биол. науки. – 1978. - №9. – С.76-81.
218. Сосунов А.А. Нервный аппарат сердца млекопитающих животных и человека в индивидуальном развитии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1988. – 31с.
219. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология. Москва «Медицина», 1988. – Т. 2. – 623с.
220. Стропус Р.А. Холинергическая и адренергическая иннервация сердца и ее изменения при сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1982. – 35с.
221. Стропус Р.А., Абрайтис Р.И., Вайчекаускас В.С. О влиянии медиаторов на контрактильность миокарда в зависимости от развития холинергической и адренергической иннервации сердца. – В кн.: Нейромедиаторы в норме и патологии. – Казань, 1979. – С.335-337.
222. Сюткина Е.В. Влияние блокады холинорецепторов и  $\alpha$ -аденорецепторов на вариабельность сердечного ритма плодов крысы // Вест. АМН СССР. - 1985. - №6. – С.31-35.
223. Тарасова, О.С. Динамика изменений частоты сокращений сердца у крыс при ступенчатом изменении скорости бега на тредбане / О.С.Тарасова, А.А. Борзых, И.В. Кузьмин, А.С. Боровик, Е.В. Лукошкова, А.П. Шарова, О.Л. Виноградова, А.И. Григорьев // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98. – № 11. – С. 1372-1379.
224. Тахтарева И.И. К вопросу взаимоотношений между симпатической и парасимпатической иннервации: Дисс. ...канд. биол. наук. – Казань, 1964. – 169с.
225. Тахтарева И.И. О тонусе центробежных нервов сердца. // Механизмы нервной и гуморальной регуляции сердца. - Казань, 1971.– Вып. I.– С.3-31.

226. Тищенко М.И. Биофизические, метрологические основы интегральных методов определения ударного объема крови человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Казань, 1971. – 18с.
227. Тригулов И.М. Особенности физиологии постнатального развития при различных видах двигательной активности: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. –М., 1970. – 18 с.
228. Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. – М.: Изд-во МГУ, 1961. – 380с.
229. Удельнов М.Г. Физиология сердца. –М.: Изд-во МГУ, 1975.-363 с.
230. Удельнов М.Г., Соколова Н.А., Копылова Г.Н. // Успехи физиол. наук. 1977. – Т. 8, №1. – С. 19-43.
231. Уразаева З.В. О значении симпатических ганглиев в деятельности постганглионарных симпатических волокон сердца. // Сб. тр. Алтайск. мед. инс-та. – 1957. – Т. 1. – С.155-160.
232. Федоров Б.М., Лаврентьева Н.Б., Чернышева Г.В., Подрезова Н.А. Влияние различных видов деиннервации сердца на его ритм, обменные процессы и особенности структуры. В кн.: Физиология и патология кровообращения. – Матер. конф. инс-та норм. и патл. физиол. АМН СССР. – Москва, 1962. – С.58.
233. Фролькис В.В. Возрастные особенности нейрогуморальной регуляции // Возрастная физиология. – Л.: Наука, 1975. – С.375-383.
234. Фролькис В.В. Процессы саморегуляции в онтогенезе. – В кн.: Ведущие проблемы возрастной физиологии и биохимии. – М.: Медицина. – 1966. – С.247-278.
235. Фролькис В.В. Регулирование, приспособление и старение. – Л.: Наука. – 1970. – 430с.
236. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов // Физиология кровообращения. Физиология сердца. – Л., 1980. – С.350-368.
237. Хватова В.П. Влияние двусторонней симпатэктомии на содержание норадреналина в сердце животных. – В сб.: Вопр.норм. и патол. морф. Тр. Крымск. мед. инст-та. – Симферополь, 1971. – Т. 46. – С.103-107.

238. Хлопков А.М. Гистофизиологические особенности миокарда. Томск, 1948.
239. Цион И.Ф. Курс физиологии. – С-Пб., 1873. – 441с.
240. Червова И.А. Организация процессов жизнедеятельности сердца // Труды 2-го Московского мед. института. – 1976. – Т.60, Вып. I. – С.7-26.
241. Чернух А.М., Чернышева Г.В., Коптева Л.Н. Chernuckh A., Chernysheva G., Kopteva L. Certain biochemical and ultrastructural features of the ventricular myocardium following cardiac denervation. // Circul. Res., 1974. – V.35. – suppl. 3. – P.99-108.
242. Чинкин А.С. Сократительная функция сердца и ее регуляция при различных режимах физических нагрузок: Дисс. ... д-ра биол. наук. – Казань, 1988. – 346с.
243. Чинкин, А.С. Альфа1 - адренергические рецепторы сердца / А.С. Чинкин // Эл.ж. КГИФК. – 2006. - №1. - 30с.
244. Шайхелисламова М.В., Ситдилов Ф.Г., Зефилов Т.Л. Нервные и гормональные механизмы регуляции мышечной деятельности школьников. - Казань: Отечество, 2012. - 202с.
245. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. - М.: Наука, 1992.-366с.
246. Шейх-Заде Ю.Р., Голунова Т.Д., Покровский В.М. Точно регулируемое снижение частоты сердечных сокращений при раздражении вагосимпатического ствола у лягушек // Докл. АН СССР. 1980. – Т. 252, №5. – С. 1273-1274.
247. Шейх-Заде Ю.Р., Кручинин В.М., Сукач Л.И. и др. Общие принципы управления сердечным ритмом при залповом раздражении блуждающего нерва у различных животных // Физиол. журн. СССР. 1987. – Т. 73, №10. – С. 1325-1330.
248. Шидловский В.А. Анализ работ разных отделов сердца и сердечно-сосудистого компонента рефлекторных реакций. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Москва, 1966. – 42с.
249. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. – М.: Мир, 1996.- 198с.



250. Эрматова Д.У. К анализу коррелятивных соотношений между интенсивностью энергетических затрат, деятельностью дыхательной и сердечно-сосудистой системы у крыс и кроликов в процессе постнатального онтогенеза: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 1965. – 16 с.
251. Яшина Л.П. Взаимодействие парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы в хронотропной регуляции деятельности сердца. М., 1989. – 134с.
252. Яшина Л.П., Самонина Г.Е., Чудаков Л.И. Влияние раздражения блуждающего нерва на частоту сердечных сокращений у ненаркотизированных кошек // V Всесоюз. конф. по физиологии вегетативной нервной системы. – Ереван: 1982. – С.36.
253. Abramochkin, D.V. A new potassium ion current induced by stimulation of M2 cholinoreceptors in fish atrial myocytes / D.V. Abramochkin, S.V. Tapilina, M. Vornanen // J Exp Biol. – 2014. – Vol. 217(Pt 10). – P. 1745 – 51.
254. Adolph E.F. Capacities for regulation of heart rate in fetal, infant and adult rats // Am. J. Physiol. – 1965. – V. 209, № 6. – P.1095-1105.
255. Adolph E.F. Ranges of heart and their regulations at various ages (rat) // Am. J. Physiol. – 1967. – V. 212, № 3. – P.595-602.
256. Agarwal, S.R. Effects of cholesterol depletion on compartmentalized cAMP responses in adult cardiac myocytes / S.R. Agarwal, D.A. Macdougall, R. Tyser, S.D. Pugh, S.C. Calaghan, R.D. Harvey // J Mol Cell Cardiol. – 2011. - V. 50. – P. 500–509.
257. Agostiny E., Chinnok Y.E., Daly B.N. // Physiologie. – 1957. – V.135, №1. – P.182-205.
258. Ai J., Epstein P.N., Gozal D., Yang B., Wurster R., Cheng Z.J. Morphology and topography of nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia in rats and mice. // Neuroscience. - Volume 149, Issue 4, 2007, P. 845-860.
259. Altomare, C. Integrated allosteric model of voltage gating of HCN channels / C. Altomare, A. Bucci, E. Camatini, M. Baruscotti, C. Viscomi, A. Moroni, D. DiFrancesco // J Gen Physiol. – 2001. – V.117. – P. 519 – 532.

260. Andr'e Ng, G. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia / G. Andr'e Ng // *Exp Physiol.* – 2014. – Vol. 99(2). – P. 295 – 299.
261. Angeletti P.U., Levi-Montalcini R. Cytolytic effect of 6-hydroxydopamine on neuroblastoma cells // *Cancer Res.* - 1970. – V. 30, № 12. – P. 2868-2869.
262. Anger, T. RGS protein specificity towards Gq- and Gi/o-mediated ERK 1/2 and Akt activation, in vitro / T. Anger, N. Klintworth, C. Stumpf, W.G. Daniel // *J Biochem Mol Biol.* – 2007. – Vol. 40(6). – P. 899 – 910.
263. Antzelevitch, C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death / C. Antzelevitch, G.D. Pollevick, J.M. Cordeiro Casis O, M.C. Sanguinetti, Y. Aizawa [et al.] // *Circulation.* – 2007. – V. 115. – P. 442 – 449.
264. Antzelevitch, C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes / C. Antzelevitch // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – V. 293. – P. 2024 – 2038.
265. Armour T.A., Randall W.C., Sinha S. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus // *Amer. J. Physiol.* – 1975.- V.28, №1. – P.141-148.
266. Arnould R, Duchene-Marullaz P. Sur l'action dromotrope de l'adrenaline. *Compt. Rend. Soc. Biol.* – 1964. – V. 158. – P. 621-624.
267. Baba, A. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy / A. Baba, T. Yoshikawa, Y. Fukuda, T. Sugiyama, M. Shimada, M. Akaishi, K. Tsuchimoto, S. Ogawa, M. Fu // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1108 – 1115.
268. Balijepalli, R.C. Localization of cardiac L-type Ca(2+) channels to a caveolar macromolecular signaling complex is required for beta(2)-adrenergic regulation / R.C. Balijepalli, J.D. Foell, D.D. Hall, J.W. Hell, T.J. Kamp // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – V. 103. – P. 7500 – 7505.

269. Banach, K. Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells / K. Banach, M.D. Halbach, P. Hu, J. Hescheler, U. Eger // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 2114 – 2123.
270. Barbuti, A. Molecular composition and functional properties of f-channels in murine embryonic stem cell-derived pacemaker cells / A. Barbuti, A. Crespi, D. Capilupo, N. Mazzocchi, M. Baruscotti, D. DiFrancesco // *J Mol Cell Cardiol.* - 2009. – V. 46(3). - P. 343-351.
271. Barbuti, A. The pacemaker current: from basic to the clinics / A. Barbuti, M. Baruscotti, D. DiFrancesco // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – V.18. – P. 342 – 347.
272. Baruscotti, M. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knock-out of the pacemaker channel gene *Hcn4* / M. Baruscotti, A. Bucchi, C. Viscomi, G. Mandelli, G. Consalez, T. Gneschi-Rusconi, N. Montano, K.R. Casali, S. Micheloni, A. Barbuti, D. DiFrancesco // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – V.108. – P.1705 – 1710.
273. Baruscotti, M. The cardiac pacemaker current / M. Baruscotti, A. Barbuti, A. Bucchi // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – V.48 (1). – P.55 – 64.
274. Bauman, A.L. Dynamic regulation of cAMP synthesis through anchored PKA-adenylyl cyclase V/VI complexes / A.L. Bauman, J. Soughayer, B.T. Nguyen, D. Willoughby, G.K. Carnegie, W. Wong [et al.] // *Mol Cell.* – 2006. – V. 23. – P. 925 – 931.
275. Baumgarten H.G., Growth B., Gorthertill A., Manian A. The effect of 5,7-dihydroxytryptamine on peripheral adrenergic nerves in the mouse // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1974. – V. 282, №3. – P.245-254.
276. Beaumont, V. Temporal synaptic tagging by I(h) activation and actin: involvement in long-term facilitation and cAMP-induced synaptic enhancement / V. Beaumont, N. Zhong, R.C. Froemke, R.W. Ball, R.S. Zucker // *Neuron.* – 2002. – V.33. – P.601 – 613.

277. Belevych, A.E. Protein kinase C regulates functional coupling of beta1-adrenergic receptors to Gi/o-mediated responses in cardiac myocytes / A.E. Belevych, I. Juranek, R.D. Harvey // *FASEB J.* – 2004. – V.18. – P. 367 – 369.
278. Bers, D.M. Cardiac excitation–contraction coupling / D. M. Bers // *Nature.* – 2002. – V. 415. – P. 198 – 205.
279. Berti F., Lentati R., Usardi M.M. Effect of cold exposure on heart function in immunosympathectomized rats // *Med. Pharmacol. Exp.* – 1965. – V.13. – P. 227.
280. Best, J.M. Different subcellular populations of L-type Ca<sup>2+</sup> channels exhibit unique regulation and functional roles in cardiomyocytes / J.M. Best, T.J. Kamp // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – V. 52 (2). – P. 376 – 387.
281. Biel, M. Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation / M .Biel, A. Schneider, C. Wahl // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2002. – V.12. – P. 206 – 212.
282. Biel, M. Function and dysfunction of CNG channels: insights from channelopathies and mouse models / M. Biel, S. Michalakis // *Mol Neurobiol.* – 2007. – V.35. – P. 266 – 277.
283. Biel, M. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. / M. Biel, C. Wahl-Schott, S. Michalakis, X. Zong // *Physiol Rev.* – 2009. – V.89 (3). – P. 847 – 885.
284. Blaschke E., Uvnas B. The effect of surgical sympathectomy and of neonatal thearment with 6-hydroxydopamine and guanethidine on particlebound noreadrenaline and 35S – sulphomucopolysaccharides // *acta physiol. scand.* – 1979. – V. 106, №2. – P. 159-167.
285. Bohme, T.M. Synthesis and pharmacology of benzoxazines as highly selective antagonists at M4 muscarinic receptors / T.M. Bohme, C.E. Augelli-Szafran, H. Hallak, T. Pugsley, K. Serpa, R.D. Schwarz // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 3094 – 3102.
286. Bondarenko, V.E. Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes / V.E. Bondarenko, G.P. Sziget, G.C. Bett, et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 1378 – 1403.

287. Boyd I.D. Intermediate sympathetic ganglia // Brit. Med. Bull. 1957. - Vol. 13.- P.207.
288. Brack, K.E. Interaction between direct sympathetic and vagus nerve stimulation on heart rate in the isolated rabbit heart / K.E. Brack, J.H. Coote, G.A. Ng // Exp Physiol. – 2004. – Vol. 89. – P. 128 – 139.
289. Brack, K.E. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation– tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure / K.E. Brack, J. Winter, G.A. Ng // Heart Fail Rev. - 2013. – Vol. 18. – P. 389 – 408.
290. Bradley, K.N. Effects of muscarinic toxins MT2 and MT7, from green mamba venom, on m1, m3 and m5 muscarinic receptors expressed in Chinese Hamster Ovary cells / K.N. Bradley, E.G. Rowan, A.L. Harvey // Toxicon. – 2003. – Vol. 41. – P. 207 – 215.
291. Brandmayr, J. Deletion of the C-terminal phosphorylation sites in the cardiac beta-subunit does not affect the basic beta-adrenergic response of the heart and the Cav1.2 channel / J. Brandmayr, M. Poomvanicha, K. Domes, J. Ding, A. Blaich, J.W. Wegener [et al.] // J Biol Chem. – 2012. – V.287. – P. 22584 – 22592.
292. Brioschi, C. Distribution of the pacemaker HCN4 channel mRNA and protein in the rabbit sinoatrial node / C. Brioschi, S. Micheloni, J.O. Tellez, G. Pisoni, R. Longhi, P. Moroni, R. Billeter, A. Barbuti, H. Dobrzynski, M.R. Boyett, D. DiFrancesco, M. Baruscotti // J. Mol.Cell.Cardiol. – 2009. – V.47. – P.221 – 227.
293. Brodde O.E., Leifert F.J., Krehl H.J. Coexistence of beta1 and beta2-adrenoceptors in the rabbit heart: quantitative analysis of the regional distribution by (-)-3H-dihydroalprenolol binding. J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1982. – V. 4. - № 1. – P.34-43.
294. Brodde, O.E. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart / O.E. Brodde, H. Bruck, K. Leineweber, T. Seyfarth // Basic Res. Cardiol. – 2001. – Vol. 96. – P. 528 – 538.

295. Brodde, O.E. Cardiac Adrenoceptors: Physiological and Pathophysiological Relevance / O.E. Brodde, H. Bruck, K. Leineweber // J Pharmacol Sci. – 2006. – V.100. – P. 323 – 337.
296. Brody M.I. Cardiovascular responses following immunological sympathectomy // Circulation Res. 1964. - Vol. 15. - P. 161-167.
297. Brody M.I. Cardiovascular responses following immunosympathectomy // Circulation. 1963. - Vol. 28. - P. 695.
298. Brody M.I. Effect of adrenal demedullation on vascular responses after immunological sympathectomy// Amer. J. Physiol. 1966. - Vol. 211. - P. 198-202.
299. Brody M.I. Electrical activity in sympathetic nerves of immunologically sympathetomized rats // Proc. Soc. Exp. Biol. 1963. - Vol. 114. - P. 565.
300. Brody M.I. Influence of immunological sympathectomy upon cardiac responses to adrenergic stimulation // Circulation. 1964. - Vol. 30. - suppl. 3. -P. 55-61.
301. Brody M.I. The functional status of the cardiovascular system in immunosympathectomized rats // Symp. Nerve growth factor its antiserum. L., 1972. - P. 76-84.
302. Bronk D. et al. The activiti of the cardiac sympathetic centers. The Am. J. Physiol. – 1936. – V. 117. - № 2. – 273p.
303. Brooks C.Mc., Hoffman B.F., Sucklind E.E., Orias O. Excitability of the heart. New Yorc-London. – 1955. (цит. по Brooks C.C., Lu H.H. The sinoatrial pacemaker of the heart. Springfield. – 1972. – P.191.).
304. Brouha L., Nowak S., Dill D.B. The role of the vagus in the cardioacceleration action of muscular exercise and emotion in sympathectomized dogs // J. Physiol., 1939. - V. 95. - P. 454-463.
305. Brown D.R., Brown L.V., Patwardhan A., Randall D.C. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0.4 Hz in conscious rats. // American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology. - Volume 267, Issue 5 36-5, 1994, Pages R1378-R1384.

306. Brown J.E., McLeod A.A., Shang D.G. In support of cardiac chronotropic Beta 2-adrenoceptors. *Amer. J. Cardiol.* – 1986. – V. 57. - № 12. – P.11-16.
307. Bruck, H. Are there differences in  $\beta$ 2-adrenoceptor signaling between terbutaline and fenoterol in the human heart? [abstract] / H. Bruck, K. Pönicke, T. Parduhn, K. Leineweber, O.E. Brodde // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2006. – V. 372. – P.147.
308. Brus R., Hess M.E., Jacobowitz D. Effect of 6-hydroxydopamine and thyrocsine on chronotropic responses to epinephrine // *Europ. J. Pharmacol.* 1970. - Vol. 10, № 3. - P. 323-327.
309. Bucchi, A. Funny Current and Cardiac Rhythm: Insights from HCN Knockout and Transgenic Mouse Models. / A. Bucchi, A. Barbuti, D. DiFrancesco, M. Baruscotti // *Front Physiol.* – 2012. – V. 2. – P. 3 – 240.
310. Bucchi, A. Modulation of rateby autonomic agonists in SANcells involves changes in diastolic depolarization and the pacemaker current / A. Bucchi, M. Baruscotti, R.B. Robin-son, D. DiFrancesco // *J. Mol.Cell.Cardiol.* – 2007. – V. 43. – P. 39 – 48.
311. Burke G.H., Calaresu F.R., 1972
312. Burn J.H., Rand M.J. Action of nicotine on the heart. *Br. med. J.* – 1958. – V. 1. - № 2. – P.137-139.
313. Burnstock G., Evans B. et al. A new method of destroyng adrenergic nerves in aduet animals using quanethidine // *Brit. J. Pharmacol*, 1971. - Vol. 43. - P. 295-301.
314. Caforio, A.L. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance / A.L. Caforio, N.J. Mahon, F. Tona, W.J. McKenna // *Eur J Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 411 – 417.
315. Calaghan, S. Caveolae modulate excitation-contraction coupling and beta2-adrenergic signalling in adult rat ventricular myocytes / S. Calaghan, E. White // *Cardiovasc Res.* – 2006. – V.69. – P. 816 – 824.

316. Calaghan, S. Compartmentalisation of cAMP-dependent signaling by caveolae in the adult cardiac myocyte / S. Calaghan, L. Kozera, E. White // *J Mol Cell Cardiol.* – 2008. – V. 45. – P. 88 – 92.
317. Calaresu F.R., Thomas M. Elektrophysiological connections in the brain stem involved in cardiovascular regulation. *Brain Res.*, 1975. - V. 87, № 2-3. -P. 335-338.
318. Callahan, T. Development of satellite glia in mouse sympathetic ganglia: GDNF and GFRalpha1 are not essential / T. Callahan, H.M. Young, R.B. Anderson, H. Enomoto, C.R. Anderson // *Glia.* – 2008. – Vol. 56. – P. 1428 – 1437.
319. Cannon B.1., Iwajama T., Burnstock G. Prolonged effects of chronic guanethidine treatment of the sympathetic innervation of the genitalia of male rats // *Med. J. Austral.* 1971. Vol. 2, №4. –P. 207-208.
320. Carafoli, E. Calcium signaling: a tale for all seasons / E. Carafoli // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2002. – V. 99. – P. 1115 – 1122.
321. Carpi A., Oliverio A. Urinary excretion of catecholamines in the immunosympathectomyzed rat // *Intern. J. Neuropharmacol.* 1964. - Vol. 3. -P. 427-431.
322. Cass R., Kuntzman R., Brodie B.B. Norepinephrine depletion as a possible mechanism of action of guanethidine (SU-5864), a new hypertensive agent (25702) // *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1960. - Vol. 103, № 4. - P. 871-872.
323. Catterall, W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels / W.A. Catterall // *Annu Rev Cell Dev Biol.* – 2000. – V.16. – P. 521 – 555.
324. Cerbai, E. I(f) in nonpacemaker cells: Role and pharmacological implications / E. Cerbai, A. Mugelli // *Pharmacol Res.* – 2006. – Vol. 53. – P. 416 – 423.
325. Chandler, N. J. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker / N.J. Chandler, I.D. Greener, J.O. Tellez, S. Inada, H. Musa, P. Molenaar, D. DiFrancesco, M. Baruscotti, R. Longhi, R.H. Anderson, R. Billeter, V. Sharma, D.C. Sigg, M.R. Boyett, H. Dobrzynski // *Circulation.* – 2009. – V.119. – P. 1562 – 1575.



326. Chapman B.I., Chen C.F., Munday K.A. Measurement of the cardiac output in the rat by impedance cardiography // J. Physiol (Lond.). – 1977. – V.270. – P.234-241.
327. Chen, F. Autonomic regulation of calcium cycling in developing embryonic mouse hearts / F. Chen, T.S. Klitzner, J.N. Weiss // Cell Calcium. – 2006. – Vol. 39. – P. 375 – 385.
328. Chen-Izu, Y. G(i)-dependent localization of beta(2)-adrenergic receptor signaling to L-type Ca(2+) channels / Y. Chen-Izu, R.P. Xiao, L.T. Izu, H. Cheng, M. Kuschel, H. Spurgeon [et al.] // Biophys J. – 2000. – V. 79. - P. 2547 – 2556.
329. Choate, J.K. Neuronal control of heart rate in isolated mouse atria / J.K. Choate, R. Feldman. //Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2003. – V. 285. – P. 1340-1346.
330. Cobb I.L., Santer R.M. Electrophysiology of cardiac function in teleosts: cholinergically mediated inhibition and rebound excitation // J. Physiol. – 1973. – V.230, № 3.- P.561-573.
331. Collier B., Johnson G., Quik M., Welner S. Effect of chemical destruction of mechanisms in adult rat sympathetic ganglia // Brit. J. Pharmacol. 1984. - Vol. 82, № 4. - P. 827-832.
332. Consolo S., Garattini S., Ladinsky H., Thoenen H. Effect of chemical sympathectomy on the content of acetylcholine, choline and choline acetyltransferase activity in the cat spleen and ins // J. Physiol. (Gr. Brit.). 1972. - Vol. 220. - P. 639-646.
333. Costantini, D.L. The homeodomain transcription factor Irx5 establishes the mouse cardiac ventricular repolarization gradient / D.L. Costantini, E.P. Arruda, P. Agarwal, et al. // Cell. – 2005. – Vol. 123. – P. 347 – 358.
334. Craven, K.B. CNG and HCN channels: two peas, one pod / K.B. Craven, W.N. Zagotta // Annu Rev Physiol. – 2006. – V.68. – P. 375 – 401.

335. Crick S.J., Wharton J., Sheppard M.N., Royston D., Yacoub M.H., Anderson R.H., Polak J.M. Innervation of the human cardiac conduction system. – 1994. – V. 89 (4). – P. 1697-1708.
336. Crossley, D. A. Ontogeny of autonomic control of cardiovascular function in the domestic chicken *Gallus gallus* / D.A. Crossley, J. Altimiras // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1091 – 1098.
337. Daffonchio A., Franzelli C., Radaelli A., Castiglioni P., Di Rienzo M., Mancina G., Ferrari A.U. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensive rats. // *Hypertension*. - Volume 25, Issue 6, 1995, P.1287-1293.
338. Dahlof C. Studies on  $\alpha$ -adrenoceptor mediated facilitation of sympathetic neurotransmission. *Acta Physiol. Scand.* – 1981. – S.500.
339. Dai, S. Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels / S. Dai, D.D. Hall, J.W. Hell // *Physiol Rev.* – 2009. – V.89. – P. 411 – 452.
340. Dangel V., Giray J., Ratge D., Wisser H. Regulation of beta-receptor density and mRNA levels in the rat heart cell-line H9c2. *Biochem. J.* – 1996. – V. 317 (Pt3). – P.925-931.
341. Das P.K., Arora R.B. The influence of parasympathetic system on the cardiovascular effects of thiopentone. // *Indian J.Med.Sci.*, 1956, V. 12, P.955-960.
342. Davare, M.A. A beta2 adrenergic receptor signaling complex assembled with the  $\text{Ca}^{2+}$  channel Cav1.2 / M.A. Davare, V. Avdonin, D.D. Hall, E.M. Peden, A. Burette, R.J. Weinberg [et al.] // *Science*. – 2001. – V. 293. – P. 98 – 101.
343. Davila D.F., Gottberg C.F., Torres A., Holzhaker G., Barrios R., Ramoni P., Donis J.H. Cardiac sympathetic-parasympathetic balance in rats with experimentally-induced acute chagasic myocarditis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* – 1995. – V. 37 (2). – P. 155-159.
344. Day, M. Dendritic excitability of mouse frontal cortex pyramidal neurons is shaped by the interaction among HCN, Kir2, and K<sub>leak</sub> channels / M. Day, D.B.

- Carr, S. Ulrich, E. Ilijic, T. Tkatch, D.J. Surmeier // J Neurosci. – 2005. – V.25. – P.8776 – 8787.
345. De, A.V. Differential association of phosphodiesterase 4D isoforms with beta2-adrenoceptor in cardiac myocytes / A.V. De, R. Liu, D. Soto, Y. Xiang // J Biol Chem. – 2009. – V.284. – P. 33824 – 33832.
346. del Balso U., Rosen M.R., Malfatto G., Kaplan L.M., Steinberg S.F. Specific al-phal1-adrenergic receptor subtypes modulate catecholamine induced increases and decreases in ventricular automacity. Circ. Res. – 1990. – V.67. – P.1535-1551.
347. De-Matteis, R. Immunohistochemical identification of the  $\beta$ 3-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine / R. De-Matteis, J.R.S. Arch, M.L. Petro-ni, D. Ferrari, S. Cinti, M.J. Stock // Int. J. Obes. – 2002. – V. 26. - P. 1442 - 1450.
348. Denniston I.C., Makes J.T., Reeves J.T. et al. Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise // J. Appl. Physiol. – 1976. – V.40, №1. – P.91-95.
349. DiFrancesco, D. The role of the funny current in pacemaker activity / D. DiFran-cesco // Circ Res. – 2010. – V.106 (3). – P. 434 – 446.
350. Dobrzynski, H. Siteoforigin and molecular substrate of atrioventricular junction rhythm in the rabbit heart / H. Dobrzynski, V.P. Nikolski, A.T. Sambelashvili, I.D. Greener, M. Yamamoto, M.R. Boyett, I.R. Efimov // Circ.Res. – 2003. – V. 93. – P. 1102 – 1110.
351. Dogiel A.S. // Arch. Anat. and Physiol. 1899. - Bd. 4. - S. 130-158.
352. Dogiel A.S. Zur Frage uber den feineren Bau der Herzganglien des Menschen und der Saugetieren. – Arch. mikr. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. – 1899. - Bd 53. - N 2. - S.234-312.
353. Dolphin, A.C. Beta subunits of voltage-gated calcium channels / A.C. Dolphin // J Bioenerg Biomembr. – 2003. – V.35. – P. 599 – 620.

354. Donald D.E., Samueloff S., Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropine in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* – 1967. – V.212. – P.901-910.
355. Du X.J., Riemersman R.A., Dart A.M. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardio-vasc. Res.* – 1995. – V.30 (2). – P.161-165.
356. Duchene-Marrulaz P. Effet de l'innervation cholinergique sur le coeur de mammifere // *J. Physiol. (Paris)*. 1973. - V. 66, № 4. - P. 373-397.
357. Duchene-Marullaz P., Arnould R. Les voies du tonus cardioaccélérateur. *Compt. rend. Soc. Biol.* – 1960. – V. 154. - № 5. – P.1005-1007.
358. Duchene-Marullaz P., Arnould R., Schaff G., Lavarenne J., Billaud J. Compari-son des affects chronotrope, inotrope et dromotrope de l'excitation du stroma droit chez le chien chloralose. *C.R.Soc.Biol.* – 1966. – V. 160. – P.1586-1589.
359. Duchene-Marullaz P., Billaud J. Physiologie de la conduction auriculoventricu-laire. *Biol. med.* – 1968. – V. 57. - № 4. – P.334-367.
360. Douglas I.R., Johnson E.M. et al. Development and maintenance of renal hyper-tension in normal and guanethidine sympathectomized rats // *Circulation Res.* 1975.-Vol.36, №6.-suppl 1.-P. 171-178.
361. Ebert, S.N. Catecholamines and development of cardiac pacemaking: an intrinsi-cally intimate relationship / S.N. Ebert, D.G. Taylor // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 72. – P. 364 – 374.
362. Ebert, S.N. Catecholamine-synthesizing cells in the embryonic mouse heart / S.N. Ebert, Q. Rong, S. Boe, K. Pfeifer // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1148. – P. 317 – 324.
363. Ebert, S.N. Catecholamine-synthesizing cells in the embryonic mouse heart / S.N. Ebert, Q. Rong, S. Boe, K. Pfeifer // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1148. – P. 317 – 324.
364. Ebert, S.N. Embryonic epinephrine synthesis in the rat heart before innervation: association with pacemaking and conduction tissue development / S.N. Ebert, R.P. Thompson // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 117 – 124.

365. Ebert, S.N. Targeted insertion of the Cre-recombinase gene at the phenylethanolamine n-methyltransferase locus: a new model for studying the developmental distribution of adrenergic cells / S.N. Ebert, Q. Rong, S. Boe, R.P. Thompson, A. Grinberg, et al. // *Dev Dyn.* – 2004. – Vol. 231. – P. 849 – 858.
366. Ecker, P.M. Effect of targeted deletions of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic receptor subtypes on heart rate variability / P.M. Ecker, C.C. Lin, J. Powers, B.K. Kobilka, A.M. Dubin, D. Bernstein // *Am. J. Physiol. HeartCirc. Physiol.* – 2006. – V.290. – P. 192 – 199.
367. Eckstein N., Nadler E., Barnea O., Shavit G., Ayalon D. Acute effects of 17- beta-estradiol on the rat heart // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –1994. – V. 171. – P. 844-848.
368. Efendiev, R. AKAP79 interacts with multiple adenylyl cyclase (AC) isoforms and scaffolds AC5 and -6 to alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) receptors / R. Efendiev, B.K. Samelson, B.T. Nguyen, P.V. Phatarpekar, F. Baameur, J.D. Scott [et al.] // *J Biol Chem.* – 2010. – V.285. – P. 14450 –14458.
369. Ekblom B., Kilbom A., Soltis J. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system // *Scand. J. Clin. a. Lab. Invest.*, 1973. - V. 32, № 3. -P. 215-256.
370. Engelmann T.W. Über den Ursprung der Herzbewegungen und die Physiologischen Eigenschaften der Herznerven des Frosches. *Pflug. Arch.* – 1897. – V. 65. – P.109-214.
371. Engelmann T.W. Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz. *Arch. Anat. Physiol. (Physiol. Abt.)* - 1906. - S.315-328.
372. Eranko O., Eranko L. Histochemical evidence of chemical sympathectomy by guanethidine in newborn rats // *Jbid.* 1971. - Vol. 3, №6. - P. 451-456.
373. Ernsberger, U. Development of the autonomic nervous system: new perspectives and open questions / U. Ernsberger, H. Rohrer // *Auton Neurosci.* – 2009. – Vol. 151. – P. 1 – 2.

374. Ernsberger, U. Role of neurotrophin signalling in the differentiation of neurons from dorsal root ganglia and sympathetic ganglia / U. Ernsberger // *Cell Tissue Res.* – 2009. – Vol. 336. – P. 349 – 384.
375. Euler I., Hilldrp N. Evidence for the presence of noradrenaline in sub microscopic structures of adrenergic axons // *Nature.* 1956. –Vol. 177. –P. 44.
376. Evans B.K., Burnstock G. Chronic guanethidine treatment of female rats including effects on the femus // *J. Reprod. and Fert.* 1979. –Vol. 56, № 2. –P. 715-724.
377. Extrom I., Elmen M. Supersensitivity of the usolated urethra of the rat following "Chemical sympathectomy" // *Scand. J. Urol. and Nephrol.* 1983. Vol. 17. –P. 145-148.
378. Faber J.E., Brody M.J. Reflex hemodynamic responce to superior laryngeal nerve stimulation in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1983. V. 9, № 4.–P. 607-622.
379. Farah, V.M. Stress cardiovascular/autonomic interactions in mice / V.M. Farah, L.F. Joaquim, M. Morris // *Physiol Behav.* – 2006. – Vol. 89. – P. 569 – 575.
380. Fenske, S. HCN3 contributes to the ventricular action potential waveform in the murine heart / S. Fenske, R. Mader, A. Scharr, et al. // *Circ Res.* – 2011a. – Vol. 109. – P. 1015 – 1023.
381. Fenske, S. The Role of HCN Channels in Ventricular Repolarization / S. Fenske, S. Krause, M. Biel, C. Wahl-Schott // *Trends Cardiovasc Med.* – 2011b. – Vol. 21(8). – P. 216 – 220.
382. Ferrari A.U. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate. *Cardioscience.* – 1993. – V. 4(3). – P. 9-13.
383. Ferron, L. Angiotensin II signaling pathways mediate expression of cardiac T-type calcium channels / L. Ferron, V. Capuano, Y. Ruchon, E. Deroubaix, A. Coulombe, J.F. Renaud // *Circ Res.* – 2003. – V.93 (12). – P. 1241 –1248.
384. Ferron, L. Functional and molecular characterization of a T-type Ca(2+) channel during fetal and postnatal rat heart development / L. Ferron, V. Capuano, E. Deroubaix, A. Coulombe, J.F. Renaud // *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – V.34 (5). – P. 533 – 546.

385. Finch L., Leach G.D.H. Effects of 6-Hydroxydopamine on the perfused rat mesentery preparation // J. Pharm. and Pharmacol. 1970. – Vol. 22. – P. 543-544.
386. Fischmeister, R. Compartmentation of cyclic nucleotide signaling in the heart: the role of cyclic nucleotide phosphodiesterases / R. Fischmeister, L.R. Castro, A. bi-Gerges, F. Rochais, J. Jurevicius, J. Leroy [et al.] // Circ Res. – 2006. – V. 99. – P. 816 – 828.
387. Fleisch J.H. Age-related decrease in beta adrenoceptor activity of the cardiovascular system. Trends Pharmacol. Sci. – 1981. – V. 2. - № 12. – P.337-340.
388. Foell, J.D. Molecular heterogeneity of calcium channel beta-subunits in canine and human heart: evidence for differential subcellular localization / J.D. Foell, R.C. Balijepalli, B.P. Delisle, A.M. Yunker, S.L. Robia, J.W. Walker [et al.] // Physiol Genomics. – 2004. – V.17. – P. 183 – 200.
389. Ford T.W., Mc William P.N. The effects of electrical stimulation of myelinated and non-myelinated vagal fibres on heart rate in the rabbit // J. Physiol. 1986. – V. 380. –P. 341-347.
390. Ford T.W., Mc William P.N., Wooley P.C. The effects of stimulation of non-myelinated vagal fibres on heart in the rabbit // J. Physiol. 1987. V. 386. –P 8.
391. Fraser J., Nadeau J., Robertson D., Wood A.J. Regulation of human leukocyte beta reseptors by endogeneous catecholamines: relationship of leukocyte beta receptor densiy to the cardiac sensitivity to isoproterenol // J. Clin. Invest. – 1981. V. 67. – P.1777-1784.
392. Fregoso S.P., Hoover D.B. Development of cardiac parasympathetic neurons, glial cells, and regional cholinergic innervation of the mouse heart. // Neuroscience. - Volume 221, 2012, P. 28-36.
393. Fregoso, S.P. Development of cardiac parasympathetic neurons, glial cells, and regional cholinergic innervation of the mouse heart / S.P. Fregoso, D.B. Hoover // Neuroscience. – 2012. – Vol. 221. – P. 28 – 36.
394. Friocourt P. // Rev. Med. Interne. 1979. –Vol. 20, №14. –P. 717-753.
395. Fu, Y. Deletion of the distal C terminus of CaV1.2 channels leads to loss of beta-adrenergic regulation and heart failure in vivo / Y. Fu, R.E. Westenbroek,

- F.H. Yu, J.P. Clark III, M.R. Marshall, T. Scheuer [et al.] // J Biol Chem. – 2011. – V.286. – P. 12617 – 12626.
396. Fukunaga, S. Monitoring ligand-mediated internalization of G protein-coupled receptor as a novel pharmacological approach / S. Fukunaga, S. Setoguchi, A. Hirasawa, G. Tsujimoto // Life Sci. – 2006. – Vol. 80. – P. 17 – 23.
397. Ganzinelli, S. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat atria / S. Ganzinelli, L. Joensen, E. Borda, G. Bernabeo, L. Sterin-Borda // Br J Pharmacol. – 2007. – Vol. 151(2). – P. 175 – 185.
398. Gao, T. C-terminal fragments of the alpha 1C (CaV1.2) subunit associate with and regulate L-type calcium channels containing C-terminal-truncated alpha 1C subunits / T. Gao, A.E. Cuadra, H. Ma, M. Bunemann, B.L. Gerhardstein, T. Cheng [et al.] // J Biol Chem. – 2001. – V. 276. – P. 21089 – 21097.
399. Garcia-Frigola, C. Expression of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel HCN4 during mouse heart development / C. Garcia-Frigola, Y. Shi, S.M. Evans // Gene Expr Patterns. – 2003. – Vol. 3. – P. 777 – 783.
400. Garofolo, M. C.  $\beta$ -adrenergic modulation of muscarinic cholinergic receptor expression and function in developing heart / M. C. Garofolo, J.F. Seidler, J. T. Auman, T.A. Slotkin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. – 2002. – Vol. 282. – P. 1356 – 1363.
401. Gauthier, C.  $\beta$ 3-Adrenoceptors in the cardiovascular system / C. Gauthier, D. Langin, J.L. Balligand // Trends Pharmacol Sci. – 2000. – V.21. – P. 426 – 431.
402. Gelsema A.J., de Groot. G., Bouman L.N. Instantaneous cardiac acceleration in the cat elicited by peripheral nerve stimulation // J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise. Physiol. 1983. – V. 55, № 3. – P. 703-710.
403. Gerhardstein, B.L. Identification of the sites phosphorylated by cyclic AMP-dependent protein kinase on the beta 2 subunit of L-type voltage-dependent calcium channels / B.L. Gerhardstein, T.S. Puri, A.J. Chien, M.M. Hosey // Biochemistry. – 1999. – V.38. – P. 10361 – 10370.



404. Gerhardstein, B.L. Proteolytic processing of the C terminus of the  $\alpha_1C$  subunit of L-type calcium channels and the role of a proline-rich domain in membrane tethering of proteolytic fragments / B.L. Gerhardstein, T. Gao, M. Bunemann, T.S. Puri, A. Adair, H. Ma [et al.] // J Biol Chem. – 2000. – V.275. – P. 8556 – 8563.
405. Gerkens I.F. Effect of long-term treatment with juniclini or junicethidine on sympathetic function // Europ. J. Pharmacol. 1974. Vol. 26, № 2. – P. 143-150.
406. Gizzatullin A.R., Gilmutdinova R.I., Minnahmetov R.R., Sitdikov F.G. , Chiglintcev V.M. Parasympathetic cardiac effects in sympathectomized rats. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - Volume 144, Issue 2, August 2007, Pages 166-170.
407. Godin D., Guimond C., Nadeau R.A., Leblanc R. Electrophysiology of the chemically sympathectomized dog // Cardio. Res. 1982.–Vol. 16. – P. 527-529.
408. Golden, K.L. Norepinephrine regulates the in vivo expression of the L-type calcium channel / K.L. Golden, J. Ren, A. Dean, J.D. Marsh // Mol Cell Biochem. – 2002. – V.236 (1–2). – P. 107 – 114.
409. Goldstone B.M., Windham C.H. Cardiac adaptation to exercise // Pflug. Arch. – 1967. – V. 295. – P.15-29.
410. Golf S., Hansson V. Effects of beta blocking agents on the density of beta adrenoceptors and adenylate cyclase response in human myocardium: intrinsic sympathomimetic activity favours receptor upregulation. Cardiovasc. Res. – 1986. – V. 20. - № 9. – P.637-644.
411. Gong, H. Specific  $\beta_2$ AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a Gi-coupled form of the  $\beta_2$ AR in myocytes from failing human heart / H. Gong, H. Sun, W.J. Koch, T. Rau, T. Eschenhagen, U. Ravens [et al.] // Circulation. – 2002. – V.105. – P. 2497 – 2503.

412. Gonzalez-Martinez, T. S-100 proteins in the human peripheral nervous system / T. Gonzalez-Martinez, P. Perez-Pinera, B. Diaz-Esnal, J.A. Vega // *Microsc Res Tech.* – 2003. – Vol. 60. – P. 633 – 638.
413. Granneman, J.G. The putative  $\beta_4$ -adrenergic receptor is a novel state of the  $\beta_1$ -adrenergic receptor/J.G.Granneman//*Am.J.Physiol.*–2001.–V. 43.–P. 199 – 210.
414. Guo J., Mitsuiye T., Noma A. The sustained inward current in sino-atrial node cells of guinea-pig heart. *Pflugers Arch.* – 1997. – V. 433 (4). – P.390-396.
415. Haase, H. Ahnak is critical for cardiac Ca(V)1.2 calcium channel function and its beta-adrenergic regulation / H. Haase, J. Alvarez, D. Petzhold, A. Doller, J. Behlke, J. Erdmann [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – V.19. – P. 1969 – 1977.
416. Hagedorn, L. The Ets domain transcription factor Erm distinguishes rat satellite glia from Schwann cells and is regulated in satellite cells by neuregulin signaling / L. Hagedorn, C. Paratore, G. Brugnoli, J-L. Baert, N. Mercader, U. Suter, L. Sommer // *Dev Biol.* – 2000. – Vol. 219. – P. 44 – 58.
417. Hakim K., Fisher M., Gunnicker M., Poenicke K., Zerkowski H.R., Brodde O.E. Functional role of beta 2-adrenoreceptors in the transplanted human heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1997. – V. 30(6). – P.811-816.
418. Han, W. Comparison of ion-channel subunit expression in canine cardiac Purkinje fibers and ventricular muscle / W. Han. W. Bao, Z. Wang, S. Nattel // *Circ.Res.* – 2002. – V. 91. – P. 790 – 797.
419. Hanani M. Satellite glial cells in sympathetic and parasympathetic ganglia: in search of function / M. Hanani // *Brain Res Rev.* – 2010. – Vol.64.– P.304– 327.
420. Harris A.J. Inductive functions of the nervous system // *Ann. Rev. Physiol.* 1974. – Vol. 36. P. 251.
421. Harvey, R.D. CaV1.2 signaling complexes in the heart / R.D. Harvey, J.W. Hell // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – V.58. – P. 143 – 152.
422. Heath I.W., Burnstock G. Selectivity of neuronal degeneration production by chronic guanethidine treatment // *J. Neurocytol.* 1977.–Vol. 6, № 4.–P. 397-405.

423. Heath I.W., Evans B.K. et al. Degeneration of adrenergic neurons following guanethidine treatment: an ultrastructural study // *Virchows Arch. B.* 1972. – Vol. 11, №2. – P. 182-197.
424. Heath I.W., Evans B.K., Burnstock G. Axon retraction following guanethidine treatment. Studies of sympathetic neuron in vivo // *Ztschr. Zellforsch.* 1973. – Vol. 146. №4. – P. 439-451.
425. Heckmann M., Zimmer H.G. Effects of triiodothyronine in spontaneously hypertensive rats. Studies on cardiac metabolism, function and heart weight. *Basic Res. Cardiol.* – 1992. – V. 87. – P.333-343.
426. Hellgren, I. Muscarinic M3 receptor subtype gene expression in the human heart / I. Hellgren, A. Mustafa, M. Riazi, I. Suliman, C. Sylven, A. Adem // *Cell Mol. Life Sci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 175 – 180.
427. Hendriks-Balk, M.C. Regulation of G protein-coupled receptor signalling: focus on the cardiovascular system and regulator of G protein signalling protein / M.C.Hendriks-Balk, S.L.Peters, M.C. Michel, A.E. Alewijnse // *Eur J Pharmacol.* – 2008. – V. 585(2-3) – P. 278-291.
428. Henry J.L., Calaresu F.R. Excitatory and inhibitory inputs from medullary nuclei projecting to spinal cardioacceleratory neurons in the cat. *Exp. Brain. Res.* 1974.-V 20, №5. - P. 485-504.
429. Herfst, L.J. Trafficking and functional expression of cardiac Na(+) channels / L.J. Herfst, M.B. Rook, H.J. Jongsma // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – V.36 (2). – P. 185 – 193.
430. Herrmann, S. HCN4 provides a “depolarization reserve” and is not required for heart rate acceleration in mice / S. Herrmann, J. Stieber, G. Stöckl, et al. // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 4423 – 4432.
431. Herrmann, S. Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart / S. Herrmann, B. Layh, A. Ludwig // *J.Mol.Cell.Cardiol.* – 2011. – V.51. – P. 997 – 1006.

432. Herzig, S. Effects of serine/threonine protein phosphatases on ion channels in excitable membranes / S. Herzig, J. Neumann // *Physiol Rev.* – 2000. – V.80. – P. 173 – 210.
433. Heubach, J.F. Physiological antagonism between ventricular beta 1-adrenoceptors and alpha 1-adrenoceptors but no evidence for beta 2- and beta 3-adrenoceptor function in murine heart / J.F. Heubach, T. Rau, T. Eschenhagen, U. Ravens, A.J. Kaumann // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V.136 (2).–P.217– 229.
434. Higgins C.B., Vatner S.F., Braunwald E. Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol. Rev.*, 1973. –V. 25, № 1. –P. 119-155.
435. Hildreth, V. Cells migrating from the neural crest contribute to the innervation of the venous pole of the heart / V. Hildreth, S. Webb, L. Bradshaw, N.A. Brown, R.H. Anderson, D.J. Henderson // *J Anat.* – 2008. – Vol. 212. – P.1 –11.
436. Hiramatsu, M. Ion channel remodeling in cardiac hypertrophy is prevented by blood pressure reduction without affecting heart weight increase in rats with abdominal aortic banding / M. Hiramatsu, T. Furukawa, T. Sawanobori, M. Hiraoka // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 866 – 874.
437. Hiroshi H., Miho M., Shuji U., Hiroshi I. Changes in density of muscarinic cloninergic receptor by adrenergic denervation with guanethidine // *Jap. J. Pharmacol.* 1985. - Vol. 37, №2. - P. 207-211.
438. Hochstenbach S.L., Ciriello J. Cardiovascular effects of NaCl microinjections into the nucleus of the solitary tract // *Brain, Res.* – 1994.–V.644(2).–P.233-242.
439. Hoesl, E. Tamoxifen-inducible genedeletion in the cardiac conduction system / E. Hoesl, J. Stieber, S. Herrmann, S. Feil, E. Tybl, F. Hofmann, R. Feil, A.Ludwig // *J. Mol.Cell. Cardiol.* – 2008. – V.45. – P. 62 – 69.
440. Hoffman B.F., Cranefield P.F. Гофман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца. М., 1962. – 390с.
441. Homburger V., Lucals M., Rosenbaum E. et al. Presence of both beta1-and beta2-adrenergic receptors in a single cell type. *Molec. Pharmacol.* – 1981. V. 20. - № 3. – P.463-469.

442. Horn E.M., Johnson N.J., Bilezikian J.P., Rosen M.R. Developmental changes in the electrophysiological properties and the beta-adrenergic receptor-effector complex in atrial fibers of the canine coronary sinus // *Circ. Res.* – 1989. – V.65. – P.325-333.
443. Hosotani T., Misu I. Studies on the mechanism of guanethidine action. VI. Effects of guanethidine and calcium on release of noradrenaline from rabbit heart induced by sodium reduction//*Jap.J.Pharmacol.Suppl.*1976.-V.26.-P.1-47.
444. Hulme, J.T. Phosphorylation of serine 1928 in the distal C-terminal domain of cardiac CaV1.2 channels during beta1-adrenergic regulation / J.T. Hulme, R.E. Westenbroek, T. Scheuer, W.A. Catterall // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – V.103. – P. 16574 – 16579.
445. Hussain, R.I. Activation of muscarinic receptors elicits inotropic responses in ventricular muscle from rats with heart failure through myosin light chain phosphorylation / R.I. Hussain, E. Qvigstad, J.A. Birkeland, H. Eikemo // *Br J Pharmacol.* – 2009. – Vol. 156(4). – P. 575 – 86.
446. Hyem Ch. Grube D. Die funktionellen Zellelemente im ganglion cervicale Superius der Katze unter dem Einfluss von Guanethidin // *Verh. anat. Ges.* 1975. - Bd. 69, № 8. - P. 483-490.
447. Iancu, R.V. Compartmentation of cAMP signaling in cardiac myocytes: a computational study / R.V. Iancu, S.W. Jones, R.D. Harvey // *Biophys J.* – 2007. – V.92. – P. 3317 – 3331.
448. Ito, Y. Sox10 regulates ciliary neurotrophic factor gene expression in Schwann cells / Y. Ito, S. Wiese, N. Funk, A. Chittka, W. Rossoll, H. Bommel, K. Watabe, M. Wegner, M. Sendtner // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103. – P. 7871 – 7876.
449. Jahnel U., Duwe E., Pfenningsdjrf S. et al. On the mechanism of action of phenylephrine in rat atrial heart muscle // *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.* – 1994. – V.349. - №4. – P.408-415.
450. Jakubetz, J. Human cardiac  $\beta$ 1- or  $\beta$ 2-adrenergic receptor stimulation and the negative chronotropic effect of low-dose pirenzepine / J. Jakubetz, S. Schmuck,

- G. Wochatz, B. Ruhland, U. Poller, J. Radke, O. E. Brodde // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 67. – P. 549 – 557.
451. Jensen, B.C.  $\alpha$ 1-Adrenergic receptor subtypes in nonfailing and failing human myocardium. / B.C. Jensen, P.M. Swigart, T. De Marco, C. Hoopes, P.C. Simpson // Circ Heart Fail. – 2009. – Vol. 2(6). – P. 654 – 663.
452. Jensen, B.C. Alpha-1-adrenergic receptors: targets for agonist drugs to treat heart failure / B.C. Jensen, T.D. O'Connell, P.C. Simpson // J Mol Cell Cardiol. – 2011. – Vol. 51(4). – P. 518 – 528.
453. Jensen, B.C. The alpha-1D Is the predominant alpha-1-adrenergic receptor subtype in human epicardial coronary arteries. / B.C. Jensen, P.M. Swigart, M.E. Laden, T. DeMarco, C. Hoopes, P.C. Simpson // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54(13). – P. 1137 – 1145.
454. Jensen-Holm J., Juul P. Ultrastructural changes in the rat superior cervical ganglion following prolonged guanethidine administration // Acta pharmacol. 1971.- Vol. 30, №3/4.-P. 308-314.
455. Jerusalinsky, D. Muscarinic toxins: novel pharmacological tools for the muscarinic cholinergic system / D. Jerusalinsky, E. Kornisiuk, P. Alfaro, J. Quillfeldt, A. Ferreira, V.E. Rial, R. Duran, C. Cervenansky // Toxicon. - 2000. – Vol. 38. – P. 747 – 761.
456. Jessen, K.R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves / K.R. Jessen, R. Mirsky // Nat Rev Neurosci. – 2005. – Vol. 6. – P. 671 – 682.
457. Johnson E.M., Macia R.A., Andres R.G., Bradshaw R.A. The effects of drugs which destroy the sympathetic nervous system on the retrograde transport of nerve growth factor//Brain Res. 1979. - Vol. 171. - P. 461-472.
458. Johnson E.M., O'Brien F. Evaluation of the permanent sympathectomy produced by the administration of guanethidine to adult rats // J.Pharmacol. and Exp. Ther. 1976. - Vol. 196, № 1. - P. 53-61.
459. Johnson J.E., Manning P.T. Guanethidine-induced destruction of sympathetic neurons // Intern. Rev.Neurobiol. 1984. - Vol. 25. - P. 1-37.

460. Jurkat-Rott, K. The impact of splice isoforms on voltage-gated calcium channel  $\alpha_1$  subunits / K. Jurkat-Rott, F. Lehmann-Horn // *J Physiol.* – 2004. – V.554 (3). – P. 609 – 619.
461. Juul P., Sand O. Guanethidine determination in rat sympathetic ganglia following prolonged administration // *Acta pharmacol.* 1971. - Vol. 29. - suppl. 4.- P. 25.
462. Kalia M. Early ontogeny of the vagus nerve: an analysis of the medulla oblongata and cervical spinal cord of the postnatal rat // *Neurochemistry International.* – 1992. – V. 20 (1). – P.119-128.
463. Kammereit A., Medugoras I. et al. Mechanics of isolated ventricular myocardium of rats conditioned by physical training. *Basic Res. Cardiol.* – 1975. – V. 70. - № 5. – P.495-507.
464. Kamp, T.J. Regulation of cardiac L-type calcium channels by protein kinase A and protein kinase C / T.J. Kamp, J.W. Hell // *Circ Res.* – 2000. – V.87. – P. 1095 – 1102.
465. Kapiloff, M.S. An adenylyl cyclase-mAKAP $\beta$  signaling complex regulates cAMP levels in cardiac myocytes / M.S. Kapiloff, L.A. Piggott, R. Sadana, J. Li, L.A. Heredia, E. Henson [et al.] // *J Biol Chem.*–2009.–V.284.–P.23540– 23546.
466. Kaupp, U.B. Cyclic nucleotide-gated ion channels / U.B. Kaupp, R.Seifert // *Physiol Rev.* – 2002. – V.82. – P. 769 – 824.
467. Kerfant, B.G. PI3K $\gamma$  is required for PDE4, not PDE3, activity in subcellular microdomains containing the sarcoplasmic reticular calcium ATPase in cardiomyocytes. / B.G. Kerfant, D. Zhao, I. Lorenzen-Schmidt, L.S. Wilson, S. Cai, S.R. Chen [et al.] // *Circ Res.* – 2007. – V.101. – P. 400 – 408.
468. Keys, J.R. The adrenergic pathway and heart failure / J.R. Keys, W.J. Koch // *Recent Prog Horm Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 13 – 30.
469. Kilts, J.D. Beta(2)-adrenergic and several other G protein-coupled receptors in human atrial membranes activate both G(s) and G(i) / J.D. Kilts, M.A. Gerhardt, M.D. Richardson, G. Sreeram, G.B. Mackensen, H.P. Grocott, W.D. White,

- R.D. Davis, M.F. Newman, J.G. Reves, D.A. Schwinn, M.M. Kwatra // *Circ. Res.* – 2000. – V. 87. – P. 705 – 709.
470. Kirby, M.L. Innervation of the developing heart. *Cardiac development* / M.L. Kirby // Oxford University Press. – 2007. – P. 179 – 197.
471. Kiumura H., Kawana S., Kanaya N. et al. Roll of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes which mediate positive chronotropy in neonatal rat cardiac myocytes // *Life Sci.* – 1994. – V.54. – №24.-P.451-456.
472. Klein R.M. Alteration of neonatal rat parotid gland acinar cell proliferation by guanethidine - induced sympathectomy // *Cell Tissue Kinet.* 1979. - Vol. 12, №4.-P. 411-423.
473. Klossek Hartmut, Konkel Jurgen, Gehric Wolfgang. Tierexperimentelle Untersuchungen zur neurovegetativen Herzfrequenzsteuerung // *Wiss. Z. E. M., Arndt-Univ. Greifswald Med. R.* 1988. - V. 37, № 4. - P. 69-71.
474. Knop, G.C. Light responses in the mouse retina are prolonged upon targeted deletion of the HCN1 channel gene / G.C. Knop, M.W. Seeliger, F. Thiel, A. Mataruga, U.B. Kaupp, C. Friedburg, N. Tanimoto, F. Muller // *Eur J Neurosci.* – 2008. – V.28. – P. 2221 – 2230.
475. Kojima M., Sada H., Sperelakis N. Developmental changes in beta-adrenergic and cholinergic interactions on calcium-dependent slow action potentials in rat ventricular muscles // *Br. J. Pharmacol.* – 1990. – V.99. – P.327-333
476. Kostrzewa R.M., Jacobowitz D.M. Pharmacological action of 6-Hydroxydopamine // *Pharmacol. Rev.* 1974. - Vol. 26, № 3. - P. 199-288.
477. Kreider M.S., Goldberg P.B., Roberts I. Effect of age on adrenergic neuronal uptake in the rat heart. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* – 1984. – V.214. – P.367-372.
478. Kreutzberg G.W. Neuronal dynamics and axonal flow IV. Blockage of intraxonal enzyme transport by colchicine // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1969.-Vol. 62.-P. 722-728.
479. Kubicek W.G. The Minnesota impedance cardiograph-theory and applications // *Biomed. Eng.* – 1974. – V.9. – P.410-416.



480. Kulaev B.S., Boursian A.V., Semenova Yu.O., Sizonov V.A. Secondary rhythms of cardiac activity within early ontogenesis: Effects of blocking of adreno- and cholinoreceptors in rats. // *Neurophysiology*. - Volume 36, Issue 2, March 2004, Pages 126-131.
481. Kuznetsov V., Pak E., Robinson R.B., Steinberg S.F. beta2-adrenergic receptor actions in neonatal and adult rat ventricular myocytes // *Circ. Res.* – 1995. – V.76. – P.40-52.
482. Lachenmayer I.L., Groth H.P. Degeneration and regeneration of the adrenergic nerves in the rat iris induced by dehydroxytryptamines // *Virchows Arch. B*. 1973. - Vol. 3, № 3. - P. 197-213.
483. Lakatta, E.G. Beta-adrenergic stimulation modulation of heart rate via synchronization of ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup> release / E.G. Lakatta, T.M. Vinogradova, K.Y. Bogdanov // *J Cardiac Surg.* – 2002. – V.17. – P. 451 – 461.
484. Lakatta, E.G. Cyclic variation of intracellular calcium: a critical factor for cardiac pacemaker cell dominance / E.G. Lakatta, V.A. Maltsev, K.Y. Bogdanov, M.D. Stern, T.M. Vinogradova // *Circ Res.*–2003.–V.92.– P. 45–50.
485. Lakatta, E.G. What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? / E.G. Lakatta, D. DiFrancesco // *J Mol Cell Cardiol.* – 2009.–V.47.– P.157–170.
486. Langer S.Z. Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* – 1977. – V. 60. - № 4. – P.481-497.
487. Le Douarin, N.M. Multipotentiality of the neural crest / N.M. Le Douarin, E. Dupin // *Curr Opin Genetics Dev.* – 2003. – Vol. 13. – P. 529 – 536.
488. Learte, A.R. The role of glial cells in axon guidance, fasciculation and targeting / A.R. Learte, A. Hidalgo // *Adv Exp Med Biol.* – 2007. – Vol. 621. – P. 156 – 166.
489. Lehmann, M. Evidence for a critical role of catecholamines for cardiomyocyte lineage commitment in murine embryonic stem cells / M. Lehmann, F. Nguemo, V. Wagh, K. Pfannkuche, J. Hescheler, M. Reppel // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8(8). – P. 70913.

490. Lehnart, S.E. Phosphodiesterase 4D deficiency in the ryanodine-receptor complex promotes heart failure and arrhythmias / S.E. Lehnart, X.H. Wehrens, S. Reiken, S. Warrier, A.E. Belevych, R.D. Harvey [et al.] // Cell. – 2005. – V.123. – P. 25 – 35.
491. Lepeschkin E. Symposium on cardiovascular sound. – Circulation. – 1957. – V. 162. – P.270-290.
492. Leroy, J. Phosphodiesterase 4B in the cardiac L-type Ca(2)(+) channel complex regulates Ca(2)(+) current and protects against ventricular arrhythmias in mice / J.Leroy, W. Richter, D. Mika, L.R. Castro, A. bi-Gerges, M. Xie [et al.] // J Clin Invest. – 2011. – V.121. – P. 2651 – 2661.
493. Levi A.J., Brooksby P., Hancox J.C. A role of depolarisation induced calcium entry on the Na-Ca exchange in triggering intracellular calcium release and contraction in rat ventricular myocytes // Cardiovasc. Res. – 1993. – V.27 (9). – P.1677-1690.
494. Levin B.E., Triscari I., Marjuet E., Sullivan A.C. Dietary obesity and neonatal sympathectomy 1. Effects on body composition and grown adipose // Amer. J. Physiol. 1984. - Vol. 247, № 6. - pt. 2. - P. 979-987.
495. Levy M.N. Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions. Fed. Proceedings. – 1984. – V. 43(11). – P.2598-2602.
496. Levy M.N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ. Res. – 1971. – V. 29. – P.437-445.
497. Levy M.N., Martin P.J., Lano T., Zieske H. Paradoxical effect of vagus nerve stimulation on heart rate in dogs // Circulat. Res. 1969. - V. 25, № 3. - P. 303-314.
498. Levy M.N., Neural control of cardiac rate and rhythm: An overview // J. Mol. and Cell. Cardiol. – 1989. – V.21, Suppe. №2. – P.47.
499. Liu, H.R. Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta(1)-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats / H.R. Liu, R.R. Zhao, X.Y. Jiao, Y.Y. Wang, M. Fu // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39(11). – P. 1866 – 1873.

500. Liu, J. Organisation of the mouse sinoatrial node: structure and expression of HCN channels / J. Liu, H. Dobrzynski, J. Yanni, M.R. Boyett, M. Lei // Cardiovasc. Res. – 2007. – V.73. – P. 729 – 738.
501. Liu, Y. Upregulation of M3 muscarinic receptor inhibits cardiac hypertrophy induced by angiotensin II / Y. Liu, S. Wang, C. Wang, H. Song, H. Han, P. Hang, Y. Jiang, L. Wei, R. Huo, L. Sun, X. Gao, Y. Lu, Z. Du // J Transl Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 209.
502. Liuzzi A., Foppen F.H., Angeletti P.U. Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in brain and heart after administration of 6-hydroxydopamine and guanethidine to newborn mice // Biochem. Pharmacol. 1974. - Vol. 23, № 6.-P. 1041-1044.
503. Löffelholz K. Release of acetylcholine in the isolated heart. Am. J. Physiol. – 1981. – V. 240. – P.431-440.
504. Lohse, M.J. What is the role of the  $\beta$ -adrenergic signaling in heart failure / M.J. Lohse, S. Engelhardt, T. Eschenhagen // Circ Res. – 2003. – V. 93. – P. 896 – 906.
505. Ludwig, A. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2 / A. Ludwig, T. Budde, J. Stieber, S. Moosmang, C. Wahl, K. Holthoff, A. Langebartels, C. Wotjak, T. Munsch, X. Zong, S. Feil, R. Feil, M. Lancel, K.R. Chien, A. Konnerth, H.C. Pape, M. Biel, F. Hofmann // EMBO J. – 2003. – V.22. – P. 216 – 224.
506. Lupica, C.R. Contribution of the hyperpolarization-activated current ( $I_h$ ) to membrane potential and GABA release in hippocampal interneurons / C.R. Lupica, J.A. Bell, A.F. Hoffman, P.L. Watson // J Neurophysiol. – 2001. – V.86. – P. 261 – 268.
507. Macdougall, D.A. Caveolae compartmentalise  $\beta_2$ -adrenoceptor signals by curtailing cAMP production and maintaining phosphatase activity in the sarcoplasmic reticulum of the adult ventricular myocyte / D.A. Macdougall, S.R. Agarwal, E.A. Stopford, H. Chu, J.A. Collins, A.L. Longster [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2012. – V.52. – P. 388 – 400.

508. Machado Benedito H., Salgado Helio C., Krieger Eduardo M. Tachycardic responses during the development of renal hypertension // *Hypertension*. 1983. - V.5, №6.-P. 122-127.
509. Mackenzie E., Standen N.B. The postnatal development of adrenoceptor responses in isolated papillary muscles from rat. *Pflugers Arch.* – 1980. – V. 383. – P. 185-187.
510. Macri, V. Separable gating mechanisms in a Mammalian pacemaker channel / V. Macri, C. Proenza, E. Agranovich, D. Angoli, E.A. Accili // *J Biol Chem.* – 2002. – V.277. – P. 35939 – 35946.
511. Macri, V. Structural elements of instantaneous and slow gating in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels / V. Macri, E.A. Accili // *J Biol Chem.* – 2004. – V.279. – P. 16832 – 16846.
512. Magee, J.C. Dendritic integration of excitatory synaptic input / J.C. Magee // *Nat Rev Neurosci.* – 2000. – V.1. – P. 181 – 190.
513. Maier, S.K. An unexpected role for brain-type sodium channels in coupling of cell surface depolarization to contraction in the heart / S.K. Maier, R.E. Westenbroek, K.A. Schenkman, E.O. Feigl, T. Scheuer, W.A. Catterall // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002. – V.99 (6). – P. 4073 – 4078.
514. Mangoni, M.E. Functional role of L-type Cav1.3 Ca<sup>2+</sup> channels in cardiac pacemaker activity / M.E. Mangoni, B. Couette, E. Bourinet, J. Platzter, D. Reimer, J. Striessnig [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – V.100. – P. 5543 – 5548.
515. Mangoni, M.E. Genesis and regulation of the heart automaticity / M.E. Mangoni, J. Nargeot // *Physiol Rev.* – 2008. – V.88. – P. 919 – 982.
516. Mangoni, M.E. Voltage-dependent calcium channels and cardiac pacemaker activity: from ionic currents to genes / M.E. Mangoni, B. Couette, L. Marger, E. Bourinet, J. Striessnig J. Nargeot // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2006, - V.90. – P. 38 – 63.

517. Mao, B.Q. Role of hyperpolarization-activated currents for the intrinsic dynamics of isolated retinal neurons / B.Q. Mao, P.R. MacLeish, J.D. Victor // *Biophys J.* – 2003. – V.84. – P. 2756 – 2767.
518. Marcantoni, A. Phosphoinositide 3-kinasegamma (PI3Kgamma) controls L-type calcium current (I<sub>Ca</sub>, L) through its positive modulation of type-3 phosphodiesterase (PDE3) / A. Marcantoni, R.C. Levi, M.P. Gallo, E. Hirsch, G. Aloatti // *J Cell Physiol.* – 2006. – V.206. – P. 329 – 336.
519. Marionneau, C. Specific pattern of ion channel gene expression associated with pacemaker activity in the mouse heart / C. Marionneau, B. Couette, J. Liu, H. Li, M.E Mangoni, J. Nargeot, M. Lei, D. Escande, S. Demolombe (2005) // *J. Physiol.(Lond.)*. – 2005. – V.562. – P. 223 – 234.
520. Marti, D. Correlation between mRNA levels and functional role of alpha1-adrenoceptor subtypes in arteries: evidence of alpha1L as a functional isoform of the alpha1A-adrenoceptor / D. Martin, R. Miquel, K. Ziani, R. Gisbert, M.D. Ivorra, E. Anselmi, L. Moreno, V. Villagrasa, D. Barettino, P. D'Ocon // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 289. – P. 1923 – 1932.
521. Martin P.J. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction // *Circul. Res.* – 1977. – V. 41, № 5. – P.593-599.
522. Marvin W.J., Jr. Hersmeyer K., McDonald R.I., Roskoski L.M., Roskoski R. Ontogenesis of cholinergic innervation in the rat heart, *Circ. Res.* – 1980. – V.46. – P.690-695.
523. Maxwell R.A., Mull R.P., Plummer A.I. 2-(octahydro-1-azocinyl) - ethylguanidine sulfate (Ciba 5864-SU), a new synthetic antihyper-tensive agent // *Experientia*. 1959. - Vol. 15. - P. 267.
524. Mc Allen R.M., Spyer K.M. The origin of cardiac vagal efferent neurones in the medulla of the cat//*J.Physiol.*, 1975. - V. 244, № 1. - P. 82-83.
525. Mc William P.N., Wolley D.C. The action of myelinated and non-myelinated vagal fibres on heart rate in the guinea-pig // *J. Physiol.* 1987. - V. 392. - P.92.
526. Meidahl Petersen, K. b-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study / K. Meidahl Pe-

- tersen, E. Jimenez-Solem, J.T. Andersen, M. Petersen, K. Brødbæk, et al. // *BMJ Open*. 2012. – Vol. 2(4). – P. 001185.
527. Mery, A. Initiation of embryonic cardiac pacemaker activity by inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent calcium signaling / A. Mery, F. Aimond, C. Menard, K. Mikoshiba, M. Michalak, M. Puceat // *Mol Biol Cell*. – 2005. – V.16. – P. 2414 – 2423.
528. Meuth, S.G. Membrane resting potential of thalamocortical relay neurons is shaped by the interaction among TASK3 and HCN2 channels / S.G. Meuth, T. Kanyshkova, P. Meuth, P. Landgraf, T. Munsch, A. Ludwig, F. Hofmann, H.C. Pape, T. Budde // *J Neurophysiol*. – 2006. – V.96. – P. 1517 – 1529.
529. Miaoa, Y. Activation and dynamic network of the M2 muscarinic receptor / Y. Miaoa, S.E. Nicholsb, P.M. Gasperb, V.T. Metzgerb, J. A. McCammona // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110(27). – P. 10982 – 10987.
530. Michelini L.C. Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreceptor reflex control of heart rate // *Braz. J. Med. Biol. Res*. – 1994. – V. 27 (4). – P. 1017-1032.
531. Mika, D. PDEs create local domains of cAMP signaling / D. Mika, J. Leroy, G. Vandecasteele, R. Fischmeister // *J Mol Cell Cardiol*. – 2012. – V.52. – P. 323 – 932.
532. Miriyala, J. Role of CaVbeta subunits, and lack of functional reserve, in protein kinase A modulation of cardiac CaV1.2 channels / J. Miriyala, T. Nguyen, D.T. Yue, H.M. Colecraft // *Circ Res*. – 2008. – V.102. – P. 54 – 64.
533. Mistrik, P. The murine HCN3 gene encodes a hyperpolarization-activated cation channel with slow kinetics and unique response to cyclic nucleotides / P. Mistrik, R. Mader, S. Michalakis, et al. // *J Biol Chem*. – 2005. – Vol. 280. – P. 27056 – 27061.
534. Mitchell C.A. Cardiovascular innervation. London. 1956. - P. 356.
535. Mitsuiye, T. Sustained inward current during pacemaker depolarization in mammalian sinoatrial node cells / T. Mitsuiye, Y. Shinagawa, A. Noma // *Circ Res*. – 2000. – V.87. – P. 88 – 91.

536. Mohapatra S.N., Kate L.C., Hill D.W. Blood resistivity and its implication for the calculation output by the thoracic electrical impedance technique // *Intens. Care Med.* – 1977. - №3. – P.63-67.
537. Mokrane A., LeBlanc A.R., Nadeau R. Transfer function analysis of vagal control of heart rate during synchronized vagal stimulation // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V.269 (6Pt2). - P. 1931-1940.
538. Molenaar, P. Both  $\beta_2$ - and  $\beta_1$ -adrenergic receptors mediate hastened relaxation and phosphorylation of phospholamban and troponin I in ventricular myocardium of Fallot infants, consistent with selective coupling of  $\beta_2$ -adrenergic receptors to Gs-protein / P. Molenaar, S. Bartel, A. Cochrane, D. Vetter, H. Jalali, P. Pohlner [et al.] // *Circulation.* – 2000. – V. 102. – P. 1814 – 1821.
539. Molenaar, P. Fundamental considerations of  $\beta$ - adrenoceptor subtypes in human heart failure / P. Molenaar, W.A. Parsonage // *Trends Pharmacol Sci.* – 2005. – V. 26. – P. 368 – 374.
540. Moore R.M., Cannon W.B. The heart rate of unanesthetized normal, vagotomized and sympathectomized cats as affected by atropine and ergotoxine // *Am. J. Physiol.*, 1930. - V. 94, № 1. - P. 201-208.
541. Moosmang, S. Cellular expression and functional characterization of hyperpolarization-activated pacemaker channel in cardiac and neuronal tissues / S. Moosmang, J. Stieber, X. Zong, M. Biel, F. Hofmann, A. Ludwig // *Eur.J.Biochem.* – 2001. – V.268. – P. 1646 – 1652.
542. Mourier, G. Chemical synthesis of MT1 and MT7 muscarinic toxins: critical role of Arg-34 in their interaction with M1 muscarinic receptor / G. Mourier, S. Dutertre, C. Fruchart-Gaillard, A. Menez, D. Servent // *Mol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 63. – P. 26 – 35.
543. Mueller R.A., Thoenen H., Axelrod I. Adrenal tyrosine hydroxylase; compensatory increase in activity after chemical sympathectomy // *Science.* 1969. - Vol. 163, № 3866. - P. 468-469.

544. Murakami, S . Short-term desensitization of muscarinic K<sup>+</sup> current in the heart / S. Murakami, A. Inanobe, Y. Kurachi // *Biophys J.* – 2013. – Vol. 105(6). – P. 1515 – 1525.
545. Myslivecek, J. Mechanisms of G-protein coupled receptor regulation / J. Myslivecek, S. Trojan // *Sb. Lek.* – 2000. – Vol. 101. – P. 205 – 213.
546. Myslivecek, J. Regulation of adrenoceptor and muscarinic receptor gene expression after single and repeated stress / J. Myslivecek, A. Tillinger, M. Novakova, R. Kvetnanský // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. Vol. 1148. – P. 367 – 376.
547. Myslivecek, J. Regulation of  $\beta$ -adrenoceptors and muscarinic receptors in the heart / J. Myslivecek, S. Trojan // *Gen. Physiol. Biohys.* – 2003. – Vol. 22. – P. 3 – 14.
548. Myslivecek, J. Distribution of mRNA and binding sites of adrenoceptors and muscarinic receptors in the rat heart / J. Myslivecek, M. Novakova, M. Palkovits, O. Krizanova, R. Kvetnansky // *Life Sci.* – 2006. – V. 79. – P. 112 – 120.
549. Myslivecek, J. The Effects Of Short-Term Immobilization Stress On Muscarinic Receptors,  $\beta$ -Adrenoceptors And Adenylyl Cyclase In Different Heart Regions / J. Myslivecek, J. Ricny, M. Palkovits, R. Kvetnansky // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1018. – P. 315 – 322.
550. Nadler E., Barnea O., Vidne B., Isakov A., Shavit G. Positive inotropic effect of the heart produced by acetylcholine // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* – 1993. – V. 4 (3). – P. 229-248.
551. Nasman, J. Recombinant expression of a selective blocker of M1 muscarinic receptors / J. Nasman, M. Jolkkonen, S. Ammoun, E. Karlsson, K.E. Akerman // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 271. – P. 435 – 439.
552. Nathanson, N.M. A multiplicity of muscarinic mechanisms: enough signaling pathways to tak your breath away / N.M. Nathanson // *PNAS.* – 2000. – Vol. 97. – P. 6245 – 6247.
553. Nichols, C.B. Rossow CF Sympathetic stimulation of adult cardiomyocytes requires association of AKAP5 with a subpopulation of L-type calcium channels /



- C.B. Nichols, M.F. Navedo, R.E. Westenbroek, W.A. Catterall, L.F. Santana [et al.] // *Circ Res.* – 2010. – V.107. – P. 747 – 756.
554. Nielsen G.D. Guanethidine induced sympathectomy in the adult rat. I. Functional effects following subacute administration // *Acta pharmacol. et toxicol.* 1977. - Vol. 41, № 3. - P. 203-208.
555. Nielsen G.D. Guanethidine induced sympathectomy in the adult rat. II. Functional effects following chronic administration // *Ibid.* 1977. - Vol. 41, № 3. - P. 209-216.
556. Nikolaev, V.O. Beta2-adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation / V.O. Nikolaev, A. Moshkov, A.R. Lyon, M. Miragoli, P. Novak, H. Paur [et al.] // *Science.* –2010. – V. 327. – P. 1653 – 1657.
557. Noguchi A., Whitsett S.A., Dichmen L. Ontogeny of myocardial adrenergic receptor in the rat. *Develop. Pharmacol. Ther.* - 1981. – V. 3. – P.179-188.
558. Nolan, M.F. HCN1 channels control resting and active integrative properties of stellate cells from layer II of the entorhinal cortex / M.F. Nolan, J.T. Dudman, P.D. Dodson, B. Santoro // *J Neurosci.* – 2007. – V.27. – P. 12440 – 12451.
559. Nomura I., Naitoh F., Segama T. Regional changes in brain catecholamine content following administration of guanethidine to neonatal rats // *Jap. J. Pharmacol.* 1975. - Vol. 25, № 6. - P. 773-779.
560. O’Connell, T.D. The alpha(1A/C)- and alpha(1B)-adrenergic receptors are required for physiological cardiac hypertrophy in the double-knockout mouse / T.D. O’Connell, S. Ishizaka, A. Nakamura, P.M. Swigart, M.C. Rodrigo, et al. // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1783 – 1791.
561. Oliveria, S.F. AKAP79/150 anchoring of calcineurin controls neuronal L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity and nuclear signaling / S.F. Oliveria, M.L. Dell’Acqua, W.A. Sather // *Neuron.* – 2007. – V.55. – P. 261– 275.
562. Olshansky, B. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy / B. Olshansky, H.N. Sabbah, P.J. Hauptman, W.S. Colucci // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118(8). – P. 863 – 871.

563. Osborn B.E. The electrocardiogram (ECY) of the rat // Rat Electrocardiogram Pharmacol. and Toxucol. Proc. Int.: Workshop, Hannover, Oxfrorde.a. 1981.-P. 15-28.
564. Page P.L., Dandal N., Cardinal R., Nadeau R. Comparison of the infution of acetylcholine into the artry of the sinoatrial node with the elactric stimulation of cardiac parasympathetic nerves // Ann. Chir. – 1995. V. 49 (8). – P. 719-727.
565. Page P.L., Dandal N., Savard P., Nadeau R., Armour J.A., Cardinal R. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – V. 109 (2). – P. 377-388.
566. Pamela Celler B.G., Potter Erica K., Mc Closkey D.F.J. Vagal stimulation and cardiac slowing // J. Auton. Nerv. Syst. 1984.-№2.-P. 226-231.
567. Pappano A.J., Loffelholz K. Ontogenesis of adrenergic and cholinergic neuroefector transmission in chick embryo heart. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. - Volume 191, Issue 3, 1975, Pages 468-478.
568. Park, K.S. Potassium channel phosphorylation in excitable cells: providing dynamic functional variability to a diverse family of ion channels / K.S. Park, J.W. Yang, E. Seikel, J.S. Trimmer // Physiology. – 2008. – V.23. – P. 49 – 57.
569. Patel, C. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular basis of the T wave: A century of Controversy / C. Patel, J.F. Burke, H. Patel, et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 80 – 88.
570. Pelat, M. High isoproterenol doses are required to activate beta3- adrenoceptor-mediated functions in dogs / M. Pelat, P. Verwaerde, J. Galitzky, M. Lafontan, M. Berlan, M. Senard, J.L. Montastruc // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 304. – P. 246 – 253.
571. Perez, C.C.N. Kinetic and molecular evidences that human cardiac muscle express non-M2 muscarinic receptor subtypes that are able to interact themselves / C.C.N. Perez, I.D.B. Tobar, E. Jimnez, D. Darwin Castaceda, M.B. Rivero, J.L.

- Concepciyn, M.A. Chiurillo, R. Bonfante-Cabarcas // Pharmacol. Res. – 2006. – Vol. 54. – P. 345 – 355.
572. Perry, S.J. Targeting of cyclic AMP degradation to beta 2-adrenergic receptors by beta-arrestins / S.J. Perry, G.S. Baillie, T.A. Kohout, I. McPhee, M.M. Magiera, K.L. Ang [et al.] // Science. – 2002. – V.298. – P. 834 – 836.
573. Philipp, M. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 adrenergic receptor subtypes / M. Philipp, L. Hein // Pharmacol Ther. – 2004. – V. 101. – P. 65 – 74.
574. Piggott, L.A. The A-kinase anchoring protein Yotiao binds and regulates adenylyl cyclase in brain / L.A. Piggot, A.L. Bauman, J.D. Scott, C.W. Dessauer // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – V.105. – P. 13835 – 13840.
575. Pignier, C. Alpha-adrenoceptor stimulation induces hypertrophy and increases L-type calcium current density in neonatal rat ventricular cardiomyocytes in culture / C. Pigner, I. Levan-Petit, C. Ancey, D. Potreau // Receptor Channel. – 2000. – V.7 (3). – P. 173 – 187.
576. Platzer, J. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels / J. Platzer, J. Engel, A. Schrott-Fischer, K. Stephan, S. Bova, H. Chen [et al.] // Cell. – 2000. – V.102. – P. 89 – 97.
577. Plecha P.M., Randall W.C., Geis G.S., Wurster R.D. Localization of vagal preganglionic sonata controlling smoatrial and atrioventricular nodes // Amer. J. Physiol. 1988. – V. 255, № 5. – Pt. 2. P. 703-708.
578. Polosa C. Spontaneous activity of sympathetic preganglionic neurones. Canad. J. Physiol., Pharmacol. – 1968. – V. 46. - № 4. – P.887-896.
579. Ponicke, K. Demonstration of functional M3-muscarinic receptors in ventricular cardiomyocytes of adult rats / K. Ponicke, I. Heinroth-Hoffmann, O.E. Brodde // Br. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 138. – P. 156 – 160.
580. Pönicke, K. Noradrenaline-induced increase in protein synthesis in adult rat cardiomyocytes: involvement of  $\alpha 1\text{A}$ -adrenoceptors / K. Pönicke, K.D. Schlüter, I. Heinroth-Hoffmann, T. Seyfarth, M. Goldberg, B. Osten [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2001. – V. 364. – P. 444 – 453.

581. Pönicke, K. Role of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors in hypertrophic and apoptotic effects of noradrenaline and adrenaline in adult rat ventricular cardiomyocytes / K. Pönicke, I. Heinroth-Hoffmann, O.E. Brodde // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2003. – V.367. – P. 592 – 599.
582. Porter, Jr.G.A. Ontogeny of humoral heart rate regulation in the embryonic mouse / Jr. G.A. Porter, S.A. Rivkees // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 401 – 407.
583. Posokhova, E. Essential role of the m2R-RGS6-IKACH pathway in controlling intrinsic heart rate variability / E. Posokhova, D. Ng, A. Opel, I. Masuho, A. Tinker, L.G. Biesecker, K. Wickman, K.A. Martemyanov // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8(10). – P. 76973.
584. Proenza, C. Pacemaker channels produce an instantaneous current / C. Proenza, D. Angoli, E. Agranovich, V. Macri, E.A. Accili // *J Biol Chem.* – 2002. – V.277. – P. 5101 – 5109.
585. Protas, L. Neuropeptide Y is an essential in vivo developmental regulator of cardiac Ica,L / L. Protas, A. Barbuti, J. Qu, V.O. Rybin, R.D. Palmiter, S.F. Steinberg, et al. // *Circ Res.* – 2003. – V.93. – P. 972 – 979.
586. Qian, H.  $\beta$ 2-Adrenergic receptor supports prolonged theta tetanus-induced LTP / H. Qian, L. Matt, M. Zhang, M. Nguyen, T. Patriarchi, O.M. Koval [et al.] // *J Neurophysiol.* – 2012. – V.107. – P. 2703 – 2712.
587. Qu, J. Cardiac ion channel expression and regulation: the role of innervations / J. Qu, R.B. Robinson // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – V.37 (2). – P. 439 – 448.
588. Qu, J. Sympathetic innervation alters activation of pacemaker current (If) in rat ventricles / J. Qu, I.S. Cohen, R.B. Robinson // *J Physiol (London).* – 2000. – V.526. – P. 561 – 569.
589. Quigley K.S., Myers M.M., Shair H.N. Development of the baroreflex in the young rat. // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* - Volume 121, Issue 1-2, 2005, P. 26-32.

590. Randall W.C., McNally H., Cowa J., Caliguiri L., Rohse W.G. Functional analysis of the cardioaugmentor and cardioaccelerator pathways in the dog. *Am. J. Physiol.* – 1957. – V. 191. – P.213-217.
591. Randall W.C., Priola D.V. Influence of the cardiac sympathetics on synchrony of ventricular contraction. *Prog. soc. Exptel. Riol. Amd Med.* – 1964. – V. 115. – P.46-48.
592. Randall W.C., Priola D.V., Ulmer R.H. A functional study of the distribution of cardiac sympathetic nerves. *Am. J. Physiol.* - 1963. - V. 205. - P.1227-1231.
593. Robinson R.B. Autonomic receptor-effector coupling during postnatal development. *Cardiovasc. Res.* – 1996. – V.31. – P.68-86.
594. Robinson, R.B. Autonomic modulation of heart rate: pitfalls of nonselective channel blockade / R.B. Robinson, M. Baruscotti, D. DiFrancesco // *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol.* - 2003. – V. 285(6). - P. 2865.
595. Rochais, F. A specific pattern of phosphodiesterases controls the cAMP signals generated by different Gs-coupled receptors in adult rat ventricular myocytes / F. Rochais, A. bi-Gerges, K. Horner, F. Lefebvre, D.M. Cooper, M. Conti [et al.] // *Circ Res.* – 2006. – V.98. – P. 1081 – 1088.
596. Rockson S.G., Homsy C.J., Quinn P., Manders W.T., Haber E., Vanter S.F. Cellular Mechanisms of impaired adrenergic responsiveness in neonatal dogs // *J. Clin. Invest.* – 1981. – V.67. – P.308-312.
597. Rogers M.C., Abildskov L.A., Preston F.B. Cardiac effect of stimulation and block of the stellate ganglion. *Anesthesiology.* – 1973. - V. 39. - P.525-533.
598. Rothberger C.J., Winterberg H. Uber das elektrokardiogramm bei Flimmern der Vorhote // *Pflug. Arch.* – 1910.- V. 131. – P. 387.
599. Rozec, B. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies / B. Rozec, C. Gauthier // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – V. 111. – P. 652 – 673.
600. Russell F.D., Kompa A.R., Molenaar P., Summers R.J. Regulation of beta-receptors in the guinea-pig sinoatrial node. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* – 1994. – V 349(5). – P.463-472.

601. Ryu K.N., Tanaka N., Dalton N., Mao L., Rockman H.A., Milano C.A., Ross J.Jr. Force-frequency relations in the failing rabbit heart and responses to adrenergic stimulation. *J. Card. Fail.* – 1997. – V. 3(1). – P.27-39.
602. Saburkina, I. Prenatal development of the human epicardiac ganglia / I. Saburkina, N. Pauziene, D.H. Pauza // *Anat Histol Embryol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 194 – 199.
603. Sah P., Mc Lachlen E.M. Differences in electrophysiological properties between neurones of the dorsal motor nucleus of the vagus in the rat and guinea pig // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1993. – V. 42 (2). – P. 89-98.
604. Samaan A. Muscular work in dogs submitted to different conditions of cardiac and splanchnic innervations // *J. Physiol.*, 1935. –V. 83, № 2. –P. 313-331.
605. Samonina G.E., Hakumaki M.O.K. The role of the sympathetic nervous system in atro-induced tachycardia in conscious cats. *Scand // L. Clin. and Lab. Invest.* 1983. –V. 43, №5. –P. 389-392.
606. Santos, I.N. Stress and cardiac beta adrenoceptors / I.N. Santos, R.C. Spadari-Bratfisch // *Stress.* – 2006. – Vol. 9. – P. 69 – 84.
607. Sato, S. Quantitative evaluation of ontogenetic change in heart rate and its autonomic regulation in newborn mice with the use of a noninvasive piezoelectric sensor / S. Sato // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P.1708 – 1715.
608. Saucerman, J.J. Systems analysis of PKA-mediated phosphorylation gradients in live cardiac myocytes / J.J. Saucerman, J. Zhang, J.C. Martin, L.X. Peng, A.E. Stenbit, R.Y. Tsien [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – V.103. – P. 12923 – 12928.
609. Schleiffer R., Ghysel-Burton J., Finet M., Gairard A. Effects of parathyroidectomy on development of hypertension and atrial responsiveness in spontaneous hypertensive rats. *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.* – 1991. – V.18. – P.145-154.

610. Schulz, D.J. Mechanisms of voltage-gated ion channel regulation: from gene expression to localization / D.J. Schulz, S. Temporal, D.M. Barry, M.L. Garcia // *Cell Mol Life Sci.* – 2008. – V.65. – P. 2215 – 2231.
611. Schwaber J., Schneiderman N. Cardiac units in dorsal motor nucleus and nucleus solitarius of the rabbit // *Federat. Proc.*, 1974. – V. 33, №3. –P. 429.
612. Schweizer, P.A. Transcription profiling of HCN-channel isoforms throughout mouse cardiac development / P.A. Schweizer, P. Yampolsky, R. Malik, et al. // *Basic Res Cardiol.* - 2009. – Vol. 104. – P. 621 – 629.
613. Segal J., Masalha S., Schwalb H., Merin G., Borman G.B., Uretzky G. Acute effect of thyroid hormone in the rat heart role of calcium // *J. Endocrinol.* – 1996. – V. 149 (1). – P.73-80.
614. Shannon, R. Effect of  $\alpha$ 1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology / R. Shannon, M. Chaudhry // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152(5). – P. 842 – 50.
615. Shi, H. Differential alterations of receptor densities of three muscarinic acetylcholine receptor subtypes and current densities of the corresponding  $K^+$  channels in canine atria with atrial fibrillation induced by experimental congestive heart failure / H. Shi, H. Wang, D. Li, S. Nattel, Z. Wang // *Cell Physiol Biochem.* – 2004. – Vol. 14. – P. 31– 40.
616. Shizukuda, Y. Subtype specific roles of  $\beta$ -adrenergic receptors in apoptosis of adult rat ventricular myocytes / Y. Shizukuda, P.M. Buttrick // *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – V.34. – P. 823 – 831.
617. Silverman, M.E. Why does the heart beat? The discovery of the electrical system of the heart / M.E. Silverman, D. Grove, C.B.J. Upshaw // *Circulation.* – 2006. – V.113. – P. 2775 – 2781.
618. Simpson, P. Lessons from knockouts: the  $\alpha$ 1-Ars. In: Perez DM, editor. *The Adrenergic Receptors in the 21st Century* / P. Simpson // Totowa, New Jersey: Humana Press. – 2006. – P. 207 – 240.
619. Singh I.I., Klein R.M., Herstromits M. Autoradiographic assessment of  $^3H$ -proline uptake by osteoblasts following guanethidine - induced sympathectomy in the rat // *Cell and Tissue Res.* 1981. – Vol. 216, № 1. – P. 215-220.

620. Sitdikov F.G., Gilmutdinova R.I., Minnakhmetov R.R., Gizzatullin A.R. Effect of electrical stimulation of vagus nerves on cardiac activity in sympathectomized rats during postnatal ontogeny. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - Volume 135, Issue 6, June 2003, Pages 534-536.
621. Slavikova I., Tucek S. Postnatal changes of the tonic influence of the vagus nerves on the heart rat, and of the activity of choline acetyltransferase in the heart atria of rats // Physiol. Bohemoslov. 1982. –V. 31, №2. – P. 113-120.
622. Smirnov V.M. The counter-directed influence of the vagus on the internal organs // XXVIII Internat. Congr. of Physiol. Sciences. Budapest. 1980. –V. 14.–P.709.
623. Smirnov V.M. The role of sympathetic and parasympathetic nerves in the development of vagotomic tachycardia // Biull. Eksp. Biol. Med. – 1993. – V. 115 (2). – P.117-119.
624. Smith D.C. Synaptic sites in sympathetic and vagal cardioaccelerator nerves of the dog // Amer. J. Physiol. 1970. - Vol. 218, №6. - P. 1618-1623.
625. Sohal, D.S. Temporally regulated and tissue-specific gene manipulations in the adult and embryonic heart using a tamoxifen- inducible Cre protein / D.S. Sohal, M. Nghiem, M.A Crackower, S.A. Witt, T.R. Kimball, K.M. Tymitz, J.M Penninger, J.D. Molkentin // Circ.Res. – 2001. – V.89. – P. 20 – 25.
626. Splawski, I. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski , K.W. Timothy, L.M. Sharpe, N. Decher, P. Kumar, R. Bloise [et al.] // Cell. – 2004. – V.119. – P. 19 – 31.
627. Standen N.B. Postnatal development of inotropic responses to nerve stimulation and tyramine in rat // Pflug. Arch. ges. Physiol. 1977. - Bb. 370. -P. 99-101.
628. Standish A., Enquist L.W., Escardo J.A., Schwaber J.S. Central neuronal circuit innervating the rat heart defined by transneuronal transport of pseudorabies virus // J. Neurosci. – 1995.- V. 15 (3Pt 1).- P. 1998-2012.
629. Steinberg S.F., Han H.M., Rybin V.O. The G protein dependence of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtype action in the heart. Conn PM, Methods in Neuroscience. – 1996. – P. 344-361.



630. Stieber, J. Pacemaker channels and sinus node arrhythmia / J. Stieber, F. Hoffmann, A. Ludwig // Trends Cardiovasc Med. – 2004. – V.14. – P. 23 – 28.
631. Stiles G.L., Benovic J.L., Caron M.G., Lefkowitz R.L. Mammalian  $\alpha$ -adrenergic receptors contain high mannose and complex type carbohydrate chains. – In: International congress of Pharmacology. 9th. Abstracts. London. - 1984. – P.1001.
632. Stillitano, F. Molecular basis of funny current (If) in normal and failing human heart / F. Stillitano, G. Lonardo, S. Zicha, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2008. – Vol. 45. – P. 289 – 299.
633. Stone H., Bishop V. Ventricular output following acute vagal blockade // J. Appl. Physiol. – 1968. – V.24. – P.782-786.
634. Sun L.S., Huber F., Robinson R.B., Bilezikian J.P., Steinberg S.F., Vulliemoz Y. Muscarinic receptor heterogeneity in neonatal rat ventricular myocytes in culture // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1996. – V. 27.- P.455-461.
635. Sun L.S., Roberts L.A., Rosen M.R., Robinson R.B. The positive chronotropic effect of acetylcholine has muscarinic and nicotinic component in the neonatal period rat heart // J. Pharmacol. Experim. Therapeut. – 1988. – V.247. – P.585-589.
636. Sun L.S., Vulliemos Y., Huber F., Bilezikian J.P., Robinson R.B., An excitatory muscarinic response in neonatal rat ventricular myocytes and its modulation by sympathetic innervation. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – V. 26. – P. 779-787.
637. Tabsh K., Nuway B. et al. Circulatory effects of chemical sympathectomy in fetal, neonatal and adult sheep // Amer. J. Physiol. 1982. - Vol. 243. - P. 113-122.
638. Tanaka H., Clark R.B., Giles W.R. Positive chronotropic responses of rabbit sino-atrial node cells to flash photolysis of caged isoproterenol and cyclic AMP. Proc. Soc. Lond. Biol. Sci. – 1996. – V.263 (1368). – P.241-248.
639. Tavernier, G. Norepinephrine Induces Lipolysis in  $\beta$ 1/ $\beta$ 2/ $\beta$ 3-adrenoceptor Knockout Mice / G. Tavernier, M. Jimenez, J.P. Giacobino, N. Hulo, M. Lafontan, P. Muzzin, D. Langin // Mol. Pharmacol. – 2005. – V. 68. – P. 793 – 739.
640. Tavernier, G.  $\beta$ 3-adrenergic stimulation produces a decrease of cardiac contractility ex vivo in mice overexpressing the human  $\beta$ -adrenergic receptor / G.

- Tavernier, G. Toumaniantz, M. Erfanian, M.F. Heymann, K. Laurent, D. Langina, C. Gauthier // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – V. 59. – P. 288 – 296.
641. Taylor K.M., Clark D.W., Lavery R., Phelan E.L. Specific noradrenergic neurones destroyed by 6-Hydroxydopamine injection into new-born rats // *Nature. New Biol.* 1972. - Vol. 239, № 95. - P. 247-248.
642. Taylor, E.W. The phylogeny and ontogeny of autonomic control of the heart and cardiorespiratory interactions in vertebrates / E. W. Taylor, C. A. C. Leite, M. R. Sartori, T. Wang, A. S. Abe, D.A. Crossley II // *Journal of Experimental Biology.* – 2014. – Vol. 217. – P. 690 – 703.
643. Teitel D., Sidi D., Chin T. et al. Postnatal changes in myocardial contractility // *Pediat. Cardov.* – 1982.- V.3, № 4. – P.342.
644. Tellez, J. O. Differential expression of ionchannel transcripts in atrial muscle and sinoatrial node in rabbit / J.O. Tellez, H. Dobrzynski, I.D. Greener, G.M. Graham, E. Laing, H. Honjo, S.J. Hubbard, M.R. Boyett, R. Billeter // *Circ.Res.* – 2006. – V. 99. – P. 1384 – 1393.
645. Thoenen H. Chemical sympathectomy: a new tool in the investigation of the physiology and pharmacology of peripheral and central adrenergic neurons // *Perspectives in neuropharmacology.* N. Y.; L., 1972. - P. 301-338.
646. Thoenen H., Mueller R.A., Axelrod I. Increased tyrosine hydroxylase activity after drug-induced alteration of sympathetic transmission // *Nature.* 1969.- Vol.221.-P.5187.
647. Thoenen H., Tranzer I.P. The pharmacology of 6-hydroxydopamine // *Annu. Rev. Pharmacol.* 1973. - Vol. 169-180.
648. Thollon, C. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity / C. Thollon, S. Bedut, N. Villeneuve, F. Coge, L. Piffard, P.J. Guillaumin, C. Brunel-Jacquemin, P. Chomarat, J.A. Boutin, J.L. Peglion, J.P. Vilaine // *Br.J.Pharmacol.* – 2007. – V.150. – P. 37 – 46.
649. Thompson M.E., Felsten G., Yavorsky J., Natelson B.N. Differential effect of stimulation of nucleus ambiguus on atrial and ventricular rates // *Amer. J. Physiol.* 1987. - V. 253. - Pt 2. - № 1.

650. Thorneloe, K.S. Transmural differences in rat ventricular protein kinase C epsilon correlate with its functional regulation of a transient cardiac K<sup>+</sup> current / K.S. Thorneloe, X.F. Liu, M.P. Walsh, Y. Shimoni // J Physiol. – 2001. – Vol. 533. – P. 145 – 154.
651. Tillinger, A. Heart ventricles specific stress-induced changes in  $\beta$ -adrenoceptors and muscarinic receptors / A. Tillinger, M. Novakova, O. Krizanova, R. Kvetnansky, J. Myslivecek // Gen Physiol Biophys. – 2014. – Vol. 33(3). – P. 357 – 364.
652. Tomlinson D.R., Mayor D. The effects of guanethidine, bretylium and debrisoquine on the accumulation of noradrenaline in constricted postganglionic sympathetic nerves in vitro // Europ. J. Pharmacol. 1973. - Vol. 21. №1.-P. 161-170.
653. Tranzer I.P., Thoenen H. An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6 - hydroxydopamine // Experientia. 1968. –Vol. 24, №2. –P. 343-344.
654. Tranzer I.P., Thoenen H. Ultra morphologische Veränderungen der sympathischen Nervenendigungen der Katze nach Vorbehandlung mit 5 and 6 - Hydroxydopamine // Naunyn-Smiedebergs Arch. Pharmacol. and exp. Pathol. 1967.-Vol. 257. –P. 343-344.
655. Trendelenburg U. Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev. -1963. – V. 15. - № 2. – P.225-276.
656. Triposkiadis, F. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. / F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis, J. Skoularigis, G. Louridas, J. Butler // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54(19). – P. 1747 – 62.
657. Tucker D.C. Components of functional sympathetic control of heart rate in neonatal rats // Am. J. Physiol. 1985. – V. 248. – P. 601-610.
658. Tucker D.C., Johnson A.K. Development and autonomic control of heart rate in genetically hypertensive and normotensive rats //Am. J. Physiol. 1984. –V. 246, № 4. – Pt. 2. – P. 570 - 577.

659. Ueda, K. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia / K. Ueda, Y. Hirano, Y. Higashiuesato, et al. // J Hum Genet. – 2009. – Vol. 54. – P. 115 – 121.
660. Urthaler F., Millar K., Burgess M., James M. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node. J. Pharm. Exp. Therap. – 1973. – V. 187. – P.269-279.
661. Van Borren, M.M. Effects of muscarinic receptor stimulation on Ca<sup>2+</sup> transient, cAMP production and pacemaker frequency of rabbit sinoatrial node cells / M.M. Van Borren, A.O. Verkerk, R. Wilders, et al. // Basic Res Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 73 – 87.
662. Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers overdrive suppression. Circulat. Res., 1977. –Vol. 41, №3. P. 264-277.
663. Vik I., Volin M., Smetanova I. Dependence of the cytotoxic effect of guanethidine on the degree of sympathetic activity // Physiol. bohemosl. 1984. -Vol. 33, №5. –P. 457-461.
664. Vinogradova, T.M. High basal protein kinase A-dependent phosphorylation drives rhythmic internal Ca<sup>2+</sup> store oscillations and spontaneous beating cardiac pacemaker cells / T.M. Vinogradova. A.E. Lyashkov, W. Zhu, et al. // Circ Res. – 2006. – V.98. – P. 505 – 514.
665. Voigt, N. Constitutive activity of the acetylcholine-activated potassium current I<sub>K</sub>, Ach in cardiomyocytes / N. Voigt, I. Abu-Taha, J. Heijman, D. Dobrev // Adv Pharmacol. – 2014. – Vol. 70. – P. 393 – 409.
666. Wahl-Schott, C. An arginine residue in the pore region is a key determinant of chloride dependence in cardiac pacemaker channels / C. Wahl-Schott, L. Baumann, X. Zong, M. Biel // J Biol Chem. – 2005. – V.280. – P. 13694 – 13700.
667. Wainger, B.J. Molecular mechanism of cAMP modulation of HCN pacemaker channels / B.J. Wainger, M. DeGennaro, B. Santoro, S.A. Siegelbaum, G.R. Tibbs // Nature. – 2001. – V.411. – P. 805 – 810.
668. Wakade A.R. Recent developments in degeneration of the sympathetic neuron // Gen. Pharmacol. 1979. –Vol. 10, № 5. –P. 351-357.

669. Wallace A.G., Sarnoff S.J. Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation in the heart. *Circ. Res.* – 1964. – V. 14(1). – P.86-92.
670. Wallick Den W., Zieske Harrison, Levy Matthew N. Changes in vagal phasic chronotropic responses with sympathetic stimulation in the dog // *Amer. J. Physiol.* – 1981. – V. 241. -№6.
671. Wang L.F., Yu G.S., Zhabg Y.Y., Lu Z.Z., Han Q.D. Effects of long term atenolol treatment on betaadrenoceptor subtypes in rat heart. *Sheng. Li Hsuch.Pao.* – 1995. – V.47(4). – P.381-386.
672. Wang, H. Expression of multiple subtypes of muscarinic receptors and cellular distribution in the human heart / H. Wang, H. Han, L. Zhang, H. Shi, G. Schram, S. Nattel, Z. Wang // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1029 – 1036.
673. Wang, H. Function of cardiac M3 receptors / H. Wang, Y. Lu, Z. Wang // *Auton Autacoid Pharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1 – 11.
674. Wang, L.J. Mathematical model of the neonatal mouse ventricular action potential / L.J. Wang & E.A. Sobie // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 2565 – 2575.
675. Wang, Z. Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts / Z. Wang, H. Shi, H. Wang // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142. – P. 395 – 408.
676. Wangemann, T. The indirect negative inotropic effect of carbachol in h1-adrenoceptor antagonist-treated human right atria / T. Wangemann, C. Giessler, P. Willmy-Matthes, R.E. Silber, O.E. Brodde // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 458. – P. 163 – 170.
677. Warriar, S. cAMP microdomains and L-type Ca<sup>2+</sup> channel regulation in guinea-pig ventricular myocytes / S. Warriar, G. Ramamurthy, R.L. Eckert, V.O. Nikolaev, M.J. Lohse, R.D. Harvey // *J Physiol.* – 2007. – V. 580. – P. 765 – 776.
678. Watanabe A.M., Jones L.R., Manalan A.S., Besch H.R.Jr. Cardiac autonomic receptors: recent concepts from radiolabelled ligand-binding studies. *Circ. Res.* – 1982. – V. 50. – P.161-174.

679. Weber E. Muskelbewegung // Handwörterbuch der Physiol. B., 1846. – B. 3/2. – P. 42-95.
680. Wheatley A.M., Butov N., Grote J., Musiker J., Rosendorff C. The effect of propranolol, verapamil and dantrolene treatment on cardiac hypertrophy, enhanced myocardial contractility and tachycardia in the hyperthyroid rat // Pharmacol. Res. – 1990. – V. 22 (3). – P. 307-318.
681. Whitsett J.A., Darovec-Beckerman C. Developmental aspects of beta-adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in rat myocardium // Ped. Res. Circ. Res.- 1981. – V.15. – P.1363-1369.
682. Wienstock M. The presynaptic effects of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists on noradrenergic neurones. – Life Sci. - 1976. – V. 19. - №10. – P.1453-1466.
683. Wiersma A., Bohus B., Koolhaas J.M. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stress-free conditions // Brain. Res. - 1993. – V. 625 (2). – P. 219-227.
684. Williams, S.R. Site independence of EPSP time course is mediated by dendritic I(h) in neocortical pyramidal neurons / S.R. Williams, G.J. Stuart. // J Neurophysiol. – 2000. – V.83. – P. 3177 – 3182.
685. Winchell R.J., Hoyt D.B. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function // J. Card. Res.- 1996.- V. 62 (1).- P.116.
686. Woodhoo, A. Development of the Schwann cell lineage: from the neural crest to the myelinated nerve / A. Woodhoo, L. Sommer // Glia. – 2008. – Vol. 56. – P. 1481 – 1490.
687. Woosley R.L., Niels A.S. Guanethidine // New Engl. J. Med. 1976. - Vol. 295, №19. –P. 1053-1057.
688. Wright, C.D. Nuclear  $\alpha$ 1-adrenergic receptors signal activated ERK localization to caveolae in adult cardiac myocytes / C.D. Wright, Q. Chen, N.L. Baye, Y. Huang, C.L. Healy, S. Kasinathan, et al. // Circ Res. – 2008. – Vol. 103(9). – P. 992–1000.
689. Wurster J. Spinal control of the heart. In: Neural regulation of the heart. N.Y. – 1977. – P.171-196.

690. Wydeven, N. RGS6, but not RGS4, is the dominant regulator of G protein signaling (RGS) modulator of the parasympathetic regulation of mouse heart rate / N. Wydeven, E. Posokhova, Z. Xia, K.A. Martemyanov, K. Wickman // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 289(4). – P. 2440 – 2449.
691. Xiao R.P., Ji X., Lakatta E.G. Function coupling of the beta2-adrenoreceptor to a pertussis toxin sensitive G protein in cardiac myocytes // Mol. Pharmacol. Circ. Res. – 1995. – V.47. – P.322-329.
692. Xiao, R.P. Enhanced Gi signaling selectively negates  $\beta$ 2-adrenergic receptor (AR)- but not  $\beta$ 1-AR-mediated positive inotropic effect in myocytes from failing rat hearts / R.P. Xiao, S.J. Zhang, K. Chakir, P. Avdonin, W. Zhu, R.A. Bond [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 108. – P. 1633 – 1639.
693. Xiao, R.P. Subtype-specific beta-adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications / R.P. Xiao, W. Zhu, M. Zheng, K. Chakir, R. Bond, E.G. Lakatta [et al.] // Trends Pharmacol Sci. – 2004. – V.25. – P. 358 – 365.
694. Xydas, S. beta(2)-Adrenergic stimulation attenuates left ventricular remodeling, decreases apoptosis, and improves calcium homeostasis in a rodent model of ischemic cardiomyopathy / S. Xydas, A.R. Kherani, J.S. Chang, S. Klotz, I. Hay, C.J. Mutrie, et al. // J Pharmacol Exp Ther. – 2006. – Vol. 317(2). – P. 553–61.
695. Yamaguchi N., de Champlain J., Nadeau R.A. Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic fibres in the dog by presynaptic alpha-and beta-receptors. Circ.Res.. – 1977. – V. 41(1). – P.108-117.
696. Yamamoto, M. Evidence of dominant parasympathetic nervous activity of great cormorants ( *Phalacrocorax carbo*) / M. Yamamoto, A. Kato, Y. Ropert-Coudert, M. Kuwahara, S. Hayama, Y. Naito // J. Comp. Physiol. – 2009. - Vol. 195. – P. 365 – 373.
697. Yamamoto, M. Extended atrial conduction system characterized by the expression of the HCN4 channel and connexin 45 / M. Yamamoto, H. Dobrzynski, J. Tellez, R. Niwa, R. Billeter, H. Honjo, I. Kodama, M.R. Boyett (2006) // Cardioasc.Res. – 2006. – V.72. – P. 271 – 281.

698. Yang Tianen, Jacobstein Mark D., Lewy Mattheew N. Sustained increases in heart rat induced by timed repetition of vagal stimulation in dogs // Amer. J. Physiol. 1986. –V. 249, №4. - Pt 2. P H703-H709.
  699. Yang, L. Ser 1928 is a common site for Cav1.2 phosphorylation by protein kinase C isoforms / L.Yang, G. Liu, S.I. Zakharov, J.P. Morrow, V.O. Rybin, S.F. Steinberg [et al.] // J Biol Chem. – 2005. – V.280. – P. 207 – 214.
  700. Yao, X. Regulation of TRP channels by phosphorylation / X. Yao, H.Y. Kwan, Y. Huang // Neurosignals. – 2005. – V.14. – P. 273 – 280.
  701. Yu, X. Calcium influx through hyperpolarization-activated cation channels [I(h) channels] contributes to activity-evoked neuronal secretion X. Yu, K.L. Duan, C.F. Shang, H.G. Yu, Z. Zhou // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – V.101. – P. 1051 – 1056.
  702. Yu, X. Calcium influx through If channels in rat ventricular myocytes / X. Yu, X.W. Chen, P. Zhou, L. Yao, T. Liu, B. Zhang, Y. Li, H. Zheng, L.H. Zheng, C.X. Zhang, I. Bruce, J.B. Ge, S.Q. Wang, Z.A. Hu, H.G. Yu, Z. Zhou // Am J Physiol Cell Physiol. – 2007. – V.292. – P.1147–1155.
  703. Zaimis E., Berk L., Callingham B. Morphological, biochemical and functional changes in the sympathetic nervous system of rats treated with nerve growth factor antiserum//Nature. 1965.-Vol. 206. – P. 1220-1222.
  704. Zaugg, M.  $\beta$ -Adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes / M. Zaugg, W. Xu, E. Lucchinetti, S.A. Shafiq, N.Z. Jamali, M.A.Q. Siddiqui // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 344 – 350.
  705. Zefirov T.L. Age-related peculiarities of inotropic response of rat myocardium to selective block of M1-cholinoreceptors / T.L. Zefirov, N.I. Ziyatdinova, A.L. Zefirov// Bulletin of Experimental Biology and Medicine.– 2013. – V. 155. – № 6. - P. 708-710.
- Ziyatdinova N.I. Age-related peculiarities of adrenergic regulation of cardiac chronotropic action after If blockage / N.I. Ziyatdinova, R.E. Dement'eva, L.I. Khisamieva, T.L. Zefirov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – V. 156. – № 1. – P. 1-3.



706. Zefirov T.L. Effect of  $\alpha 2$ -adrenoceptor stimulation on cardiac activity in rats / T.L. Zefirov, N.I. Ziyatdinova, L.I. Khisamieva A.L. Zefirov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine – V. 157. – № 2. – 2014. – P. 154-157.
707. Zefrov T.L. Effects of blockade of hyperpolarization-activated ion currents (I<sub>h</sub>) on autonomic control of the heart in rats: age-related peculiarities / T.L. Zefrov, N.I. Ziatdinova, A.L.Zefirov//Neurophysiology.–2003.–35(b).–№6.– P.415-421.
708. Zhang, L.M. Effects of sustained b-adrenergic stimulation on ionic currents of cultured adult guinea pig cardiomyocytes / L.M. Zhang, Z. Wang, S. Nattel // Am J Physiol. – 2002. – V.282 (3). – P.880 – 889.
709. Zhang, Q. Expression and roles of Cav1.3 ( $\alpha 1D$ ) L-type Ca<sup>2+</sup> channel in atrio-ventricular node automaticity / Q. Zhang, V. Timofeyev, H. Qiu, L. Lu, N. Li, A. Singapuri, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2011. – V.50. – P. 194 – 202.
710. Zheng, M. Distinct b-adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance / M. Zheng, Q.D. Han, R.P. Xiao // Acta Physiol. Sinica. – 2004. – V. 56. – P. 1 – 15.
711. Zheng, M. Distinct beta-adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance / M. Zheng, Q.D. Han, R.P. Xiao // Sheng Li Xue Bao. – 2004. – Vol. 56. – P. 1 – 15.
712. Zhu, W.Z. Dual modulation of cell survival and cell death by  $\beta 2$ - adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes / W.Z. Zhu, M. Zheng, W.J. Koch, R.J. Lefkowitz, B.K. Kobilka, R.P. Xiao // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2001. – V. 98. – P. 1607 – 1612.
713. Ziatdinova N.I. Role of hyperpolarization activated currents (I<sub>h</sub>) in the development of changes of the heart reaction in vivo (Возрастные особенности реакция сердца на блокаду I (h) / N.I. Ziatdinova, T.L. Zefrov // «Signal transduction in cardio-vascular system», workshop in cardiovascular physiology. – Warsaw. – 2004. – P. 100.
714. Zicha, S. Sinus node dysfunction and hyperpolarization-activated (HCN) channel subunit remodeling in a canine heart failure model. / S. Zicha, M. Fernandez-

- Velasco, G. Lonardo, N. L'Heureux, S. Nattel // Cardiovasc.Res. – 2005. – V.66. – P. 472 – 481.
715. Zimmer H.G., Irlbeek M., KolbeckRuhmkorff C.K. Response of the rat heart catecholamines and thyroid hormones // Mol. Cell. Biochem. – 1995.- V. 147 (1-2). – P.105-114.
716. Zimmer, H. G. Catecholamine-induced cardiac hypertrophy: significance of proto-oncogene expression / H.G. Zimmer // J. Mol. Med. – 1997. – V. 75. – P. 849 – 859.
717. Zoli M., LeNovere N., Hill J.A., Chageux J.P. Developmental regulation of nicotinic Ach receptor subunit mRNAs in the rat central and peripheral nervous systems // J.Neurosci. – 1995. – V. 15 (3 Pt 1). – P. 1912-1939.